

Медикаментозные гепатиты: современные аспекты диагностики и лечения

И.Н.Скрыпник

Кафедра последипломного образования врачей-терапевтов Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава

Проблема лекарственной гепатотоксичности приобретает особую актуальность в современной гепатологии, убедительным свидетельством чего является регистрируемая частота побочных эффектов лекарств: у 1–10 больных на 1000 случаев, а также соотношение встречаемости острых вирусных гепатитов к лекарственным, равное 4–6:1 [1].

В настоящее время известно более 1000 лечебных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием [2]. Лекарственные поражения печени – причина 2–5% всех госпитализаций по поводу желтухи и 10–20% всех случаев развития фульминантной формы печеночной недостаточности (Западная Европа – 15–20%, Япония – 10%, Россия – 5%) [1, 3].

Лекарственная гепатотоксичность является основной причиной острой печеночно-клеточной недостаточности как показания к трансплантации в США (1990–2002 гг.), из них 15% случаев вызваны приемом парацетамола [4].

Сложность диагностики лекарственных поражений связана с поздним установлением гепатотоксичности. Так, гепатотоксичность аспирина установлена спустя 100 лет, палаверина – спустя 40 лет, амиодарона – спустя 25 лет от начала их широкого использования в клинической практике [1].

Особую актуальность приобретает в настоящее время широкое использование самими пациентами и назначение врачами биологически активных добавок, отдельные компоненты которых (ретинол, корень валерианы, железо) обладают гепатотоксичностью. Указанные факты свидетельствуют о важности регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов, так как часто острые лекарственные гепатиты (ОЛГ) относят к разряду идиопатических. Они чаще развиваются на фоне патологических изменений в печени и обусловлены большими суточными и курсовыми дозами лекарств, а также полипрагмазией.

Этиология

Выделяют следующие факторы риска лекарственного повреждения печени [5]:

1. Исходное состояние:

- степень печеночно-клеточной недостаточности, которая максимально выражена при циррозе печени;
- снижение кровотока – для лекарств, метаболизирующихся при первом прохождении через печень;
- нарушение процессов окисления (прием барбитуратов, элениума), глюкуронидизации (за исключением морфина);
- снижение синтеза альбумина печенью, что приводит к уменьшению белково-связывающей способности плазмы, при этом задерживается элиминация бензодиазепинов.

2. Возраст и пол:

- у пожилых снижается экскреция лекарств, подвергающихся биотрансформации в I стадии, что обусловлено уменьшением объема печени и кровотока в ней, а не сниженной активностью цитохрома P-450);
- у женщин чаще, чем у мужчин; у детей реакции на лекарства встречаются преимущественно в случае передозировки.

3. Генетические дефекты, которые предрасполагают к развитию ОЛГ при приеме препаратов:

- дефицит цитохрома P-450 D6 (CYP2 D6) – перексиленовый ОЛГ;
- дефицит цитохрома P-450 2C19 (CYP2 C19) – натрий-фенобарбитал, фелфобамат, дифебарбатат;
- дефицит сульфоксидации – фенотиазины;
- дефицит глутатионсинтетазы (1:10 000) – парацетамол (оксипролинурия и гемолитическая анемия);
- дефицит глутатион-S-трансферазы – такрин.

Патогенез

Механизм действия лекарств на печень неодинаковый. Одни медикаменты могут быть антигенами, другие, являясь химически активными веществами, вступают в соединения с белками и превращаются из гаптенных в полноценные антигены, а некоторые вещества могут служить протоплазматическими ядами. Таким образом, одни медикаменты имеют прямое гепатотоксическое дей-

ствие, другие – не прямое [6].

Прямое или не прямое токсическое действие

Внутренние гепатотоксины (фосфор, парацетамол, хлороформ, СС14) оказывают прямое повреждающее действие на печень посредством образования ковалентных связей с клеточными молекулами (H₂O₂, OH-), что приводит к цитолизу и инактивации ферментных систем.

Идиосинкразическая стимуляция гипериммунных реакций (фенитоин, изониазид, галотан, вальпроат натрия).

Идиосинкразические реакции не зависят от дозы и не воспроизводятся у животных. Клинические проявления в виде сыпи, лихорадки и эозинофилии однотипны у всех больных.

Метаболизм медикаментозных средств осуществляется в две стадии:

I стадия печеночной биотрансформации – метаболиты лекарств более гепатотоксичны, чем сами фармакологические препараты. Биотрансформация осуществляется благодаря окислительным процессам, которые связаны с микросомальной фракцией цитохрома P-450 и ферментами митохондрий.

II стадия печеночной биотрансформации – связывание метаболитов лекарств I фазы с разнообразными субстратами (глутатионом, сульфатом, глюкуронидами), которые их обезвреживают. Образованные соединения выводятся с желчью и мочой.

Острые медикаментозные повреждения печени могут протекать в виде как чистых гепатитоподобных форм, так и холестатического варианта заболевания.

Медикаментозные средства, которые вызывают гепатитоподобное повреждение печени: изониазиды, пиразинамид, этионамид, этамбутол, канамицин, этиакириловая кислота, метилдопа и др. В большинстве случаев безжелтушного варианта медикаментозный гепатит протекает бессимптомно. Только регулярное исследование функциональных проб печени помогает своевременно диагностировать наличие активного патологического процесса в печени [7].

Классификация

В зависимости от степени повышения активности АлАТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) выделяют три типа медикаментозных поражений печени (табл. 1).

Типы медикаментозного стеатогепатита

1. Микровезикулярный:

- ацетилсалициловая кислота (синдром Рейя)
- кетопрофен
- тетрациклин
- вальпроевая кислота
- зидовудин

2. Макровезикулярный:

- парацетамол
- цисплатина
- кортикостероидные гормоны
- метотрексат
- тамоксифен

3. Фосфолипидоз:

- 4,4-диэтиламиноэтилгекэстрол
- перексилена малеат
- амиодарон
- триметоприм – сульфаметоксазол
- препараты для парентерального питания.

Клиническая картина

Характерны адинамия, тупая боль в правом подреберье, как правило, не резко выраженная; гепатомегалия (не более 2–3 см) наблюдается у 2/3 больных; желтуха, диспепсические расстройства, обесцвеченный кал.

Отмечается повышение активности аминотрансфераз (не более чем в 2,5 раза) у 90% больных, наиболее чувствительным индикатором цитолиза гепатоцитов является АлАТ; гипергаммаглобулинемия, повышение тимоловой пробы (индикаторов иммуновоспалительного синдрома) регистрируется у 1/5 больных; увеличение активности ЩФ; уробилин в моче.

Морфологические изменения в печени не отличаются от таковых при вирусном гепатите: центральные некрозы, при прогрессировании появляются выраженные некрозы, воспалительная реакция, тенденция к развитию макронодулярного цирроза печени.

Гепатитоподобные заболевания печени после применения бициллина и пенициллина — проявление гиперергической реакции замедленного типа.

Следует выделять факторы, которые влияют на чувствительность к лекарственным препаратам (табл. 2).

Установлена гепатотоксичность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые вызывают различные типы лекарственного поражения печени (табл. 3).

Цитолитический тип лекарственного поражения печени вызывают достаточно широко назначаемые лекарственные препараты — парацетамол и изониазид и др. (табл. 4).

Назначение антибактериальных и антимикробных средств требует адекватной оценки их влияния на организм для учета побочных эффектов (табл. 5).

Аллергический холестатический гепатит

Поражения этого типа часто развиваются после приема аминазина, который вызывает поражение печени у 1% больных. Реакция не зависит от дозы, она возможна как после приема одной таблетки 20 мг, так и после повторных приемов препарата. Как правило, реакция возникает на 8–10-й день, иногда на 2–4-й нед лечения.

Клиническая картина.

Препарат действует как гаптен. Продромальный период длится 4–5 дней, в большинстве случаев сопровождается аллергическими симптомами. Повышенная чувствительность к аминазину может проявиться кожным зудом, часто опережающим желтуху; желтухой разной интенсивности, которая сохраняется 1–4 нед; лихорадкой; эозинофилией, исчезающей при появлении желтухи, лейкопенией, повышением СОЭ; иногда увеличением печени. В сыворотке крови: повышение уровня связанного билирубина, липидов, активности ЩФ, активность аминотрансфераз и альдолазы повышается меньше, чем при вирусном гепатите.

В пунктатах печени — холестаза, иногда центральный некроз паренхимы, а в портальных трактах заметна клеточная реакция с участием мононуклеаров и эозинофилов, хотя менее интенсивная, чем при эпидемическом гепатите.

Подобная картина повышения чувствительности может возникать при лечении мерказолилом, фенилбутазоном, сульфаниламидами, барбитуратами. Иногда эта форма гепатита даже без дальнейшего приема препарата может перейти в хроническую.

Сочетание желтухи с аллергическими поражениями кожи и лихорадкой после небольших доз медикаментов свидетельствует о повышенной чувствительности к данному препарату. Возникновение холестатических аллергических гепатитов происходит вследствие изменения реактивности организма, идиосинкразии, сенсibilизации, иммунологических нарушений, а также неспецифических гиперергических реакций организма.

Простой холестаза (стероидный тип холестаза)

Вызывается приемом андрогенных гормонов, анаболических стероидов: метилтестостерона, метандростенолона (неробол, туринабол) в 5% случаев.

Препараты, которые наиболее часто приводят к развитию холестаза:

- воспалительный холестаза — аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин;
- застойный холестаза — анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин.

Клиническая картина: желтуха умеренная, возникает на 11–15-й день, но нередко и позднее — через 2–5 мес приема препарата в больших дозах и не сопровождается аллергическими проявлениями, длительность составляет 2–4 нед; иногда желтуху сопровождает кожный зуд; слабость; тошнота и другие расстройства желудочно-кишечного тракта. Повышение активности АлАТ и АсАТ наблюдается чаще, чем желтуха; гепатомегалия (функциональные пробы печени не изменяются); морфологически — накопление желчи в клетках печени, канальцах и купферовских клетках без клеточной реакции в портальных трактах.

Течение благоприятное. Иногда этот тип гепатита может перейти в хронический.

Комбинированные оральные контрацептивы содержат в себе эстроген и прогестерон, которые могут вызывать холестаза, хотя редко приводят к развитию желтухи. При этом клетки печени не страдают, но вследствие поражения гладкого эндоплазматического ретикулаума возникает задержка связанного билирубина.

Диагностика медикаментозного поражения печени базируется на анамнестических данных — прием гепатотоксичных препаратов или идиосинкразия медикаментов в прошлом.

Сложность диагностического алгоритма заключается в возникновении гепатита или холестаза через 5–90 дней после первого приема лекарственного препарата. Следует понимать, что гепатотоксичным эффектом может обладать любое лекарство. Тактика врача при подозрении на лекарственные поражения печени приведена в табл. 6.

Лечение

1. Срочная отмена препарата, который вызвал поражение печени.

В случае гепатоцеллюлярного типа лекарственного гепатита отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2 нед. При холестатическом или смешанном типе поражения печени процесс восстановления функции органа несколько торпиднее — положительная динамика отмечается через 4 нед.

Если же биохимические сдвиги существуют более длительное время, необходимо вести диагностический поиск сопутствующих заболеваний печени.

2. Введение антидота. При отравлении парацетамолом в дозе более 7,5 г вводят N-ацетилцистеин в дозе 140 мг/кг внутрь, а затем через каждые 4 ч в дозе 70 мг/кг 17 раз.

3. Назначают глюкокортикостероиды с целью улучшения обмена в печеночных клетках при выраженном синдроме цитолиза.

4. В условиях отделения интенсивной терапии целесообразно проведение дезинтоксикационной терапии, гемосорбции, парентерального питания.

5. При цитолитическом типе лекарственного гепатита препаратом выбора являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) — ампулированные формы по 5–10 мл внутривенно струйно 5–10 дней с приемом внутрь в виде капсул по 1,8 г/сут не менее 3 мес).

Установление факта дестабилизации мембран гепатоцитов, а также роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе цитолитического типа лекарственных поражений печени обуславливает необходимость введения в организм экзогенных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые способны восстанавливать структуру и функции клеточных мембран, модулировать энзимный ответ.

Основные действующие вещества оригинального фосфолипидного препарата эссенциале Н и эссенциале форте Н — ЭФЛ (субстанция ЭФЛ). Главный компонент ЭФЛ — фосфатидилхолин, в молекуле которого одна из трех гидроксильных групп глицерина связана с фосфорной кислотой и посредством эфирной связи соединена с холином.

Существует 7 фракций фосфатидилхолина с различным содержанием жирных кислот, из которых преобладающее качественное и количественное значение (52%) имеет фракция фосфатидилхолина — 1,2-дипальмитилфосфатидилхолин (DLPC), характеризующаяся высоким содержанием линолевой, линоленовой и олеиновой ПНЖК. При этом в организме здорового человека ПНЖК типа DLPC составляют всего 1,3% [8].

Фосфатидилхолин занимает 50–70% липидного компонента мембран цитоплазматической сети гепатоцитов. Поэтому терапия ЭФЛ называется мембранной терапией, при которой присущие организму фосфолипиды замещаются DLPC.

За счет радикалов жирных кислот проявляется гидрофобность молекул фосфолипидов, а благодаря отрицательному заряду холина — гидрофильность. Полярными группами молекулы фосфолипидов ориентированы наружу, а липофильными — внутрь бимерного слоя фосфолипидов. Пространственная конфигурация ПНЖК обуславливает оптимальную для трансмембранного обмена веществ упаковочную плотность фосфолипидной структуры и определяет терапевтическое преимущество ЭФЛ перед другими фосфолипидами [9, 10].

Спектр активности ЭФЛ: восстановление целостности мембран гепатоцитов, воссоздание структуры мембран, нормализация метаболического потенциала, активация мембранных фосфолипид-зависимых ферментов, повышение детоксикационного экскреторного потенциала, антифибротические эффекты, метаболизм липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени [11]. Открыты новые свойства ЭФЛ: подавление трансформации жирдепонирующих клеток печени (клеток Ито) в фибробласты; повышение активности коллагеназы; значительное уменьшение образования *in vivo* F2-изопропанов (маркеры ПОЛ).

На экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного введением крысам четыреххлористого углерода в арахисовом масле, Ch.Lieber (1997 г.) показал, что применение ЭФЛ через 8 нед позволяет достоверно уменьшить фиброз и содержание коллагена в печени на 25–32%, а также активность синдрома цитолиза.

Положительные результаты в клинической практике получены при применении ЭФЛ в комплексной дезинтоксикационной терапии больных токсическими поражениями печени, вызванными галогеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противозлепептическими препаратами [12].

На 30 различных моделях токсического гепатита в эксперименте (парацетамол, тетрациклин, индометацин) показан благоприятный эффект ЭФЛ, заключающийся в нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшении и исчезновении некроза гепатоцитов, усилении регенерации клеток печени и снижении интенсивности образования соединительной ткани [13].

Препараты Эссенциале Н, эссенциале форте Н содержат соответственно 250 и 300 мг ЭФЛ без комплекса витаминов, что позволяет нивелировать риск развития гипervитаминоза, аллергических реакций и рекомендовать назначение адекватных терапевтических доз длительный период.

Нами доказана высокая эффективность комбинированной терапии данных препаратов при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза. На фоне приема оригинального препарата ЭФЛ отмечены снижение процессов ПОЛ, активация белково-синтетической и детоксической функции печени [14].

Таким образом, назначение ЭФЛ больным с цитолитическим типом медикаментозного гепатита позволяет физиологически восстановить детоксикационную функцию печени, состоящую на 80% из мембранных структур.

6. При холестагическом варианте медикаментозного гепатита показано назначение адеметионина, являющегося физиологическим субстратом многих биологических реакций и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) по 13–15 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема. Показана эффективность адеметионина в дозе 400 мг/сут в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с целью профилактики лекарственного гепатита, индуцированного циклоспорином у больных псориазом, что заключалось в отсутствии повышения ферментов цитолиза при 3-месячной терапии цитостатиком [16].

Применение УДХК у больных с медикаментозными поражениями печени способствует улучшению функциональных показателей печени, а также гистологической картины печеночной паренхимы, особенно при наличии явлений холестаза.

Механизм действия УДХК обусловлен ее способностью замещать токсичные эндогенные на нетоксичные гидрофильные желчные кислоты [10]. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот в желчи: УДХК становится основным компонентом, тогда как содержание хенодесоксихолевой, дезоксихолевой, холевой кислот одновременно снижается.

УДХК способствует частичному торможению всасывания желчных кислот в кишечнике, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их пула. УДХК значительно снижает уровень циркулирующих медиаторов воспаления и цитокинов, уменьшает синтез холестерина в печени, активизирует синтез холевой и дезоксихолевой кислот в гепатоците [7].

Нами показана эффективность УДХК у онкогематологических больных с холестагическим типом медикаментозного гепатита, развившегося в результате программного лечения, заключающаяся в значительном уменьшении явлений кожного зуда, снижении активности ЩФ и ГГТП, повышении детоксической функции печени, оцениваемой по активности аргиназы [13].

Целесообразность назначения УДХК в дозе 1000 мг убедительно показана при остром лекарственном гепатите, вызванном приемом 6-меркаптопурина у больного острым миелобластным лейкозом [9].

Трансплантацию печени производят в случаях тяжелой острой гепатотоксичности, что позволяет выжить 80% больных при своевременном ее проведении [20].

Профилактика гепатотоксических реакций

1. Идентификация гепатотоксичности в предрегистрационных исследованиях новых лекарственных веществ и в клинической практике (исследование ранних и отсроченных эффектов на нескольких видах животных и у людей разных национальностей всех возрастных групп, а также лиц, страдающих заболеваниями печени).

2. Контроль нежелательных реакций со стороны печени у конкретных больных (регулярный контроль активности АлАт и АсАТ — каждый месяц первые 6 мес, своевременная отмена препарата при нарушении печеночных проб). При лечении изониазидом активность трансаминаз определяют через 3 и 4 нед от начала лечения.

При повышении активности в 3 раза и более препарат отменяют. Повышение активности трансаминаз — надежный показатель необходимости отмены препарата.

3. Одновременное назначение препаратов с гепатопротекторным действием (при приеме изониазида, антиретровирусных и противоопухолевых средств).

Тщательное изучение лекарственных препаратов в доклинических и клинических исследованиях не позволяет избежать появления на рынке препаратов с гепатотоксическими побочными эффектами. Следует учитывать, что гепатотоксичность не является основанием для отказа в регистрации нового препарата.

Таким образом, медикаментозные гепатиты являются актуальной проблемой современной гепатологии, требующей своевременной диагностики и лечения.

Профилактика прогнозируемых гепатотоксических реакций должна проводиться путем дифференцированного назначения гепатопротекторов, что является эффективным методом снижения частоты медикаментозных гепатитов. Большое внимание необходимо уделять возрастным аспектам.

Препаратами выбора для лечения медикаментозных гепатитов являются препараты, имеющие высокочувствительную базу: при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита — ЭФЛ, при холестагическом — УДХК, адеметионин.

Литература

- Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под ред. А.В.Калинина, А.И.Хазанова. М.: Миклош, 2007.
- Teschke R. Drug-induced liver diseases. *J Gastroenterol* 2002; 40 (5): 305–26.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность. *Клин. фармакол. и тер.* 2005; 14 (1): 10–4.
- Russo M, Galanko J, Shrestha R. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10 (8): 1018–23.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросини, Н.А.Мухина. М: ГЭОТАР Медицина, 2002.
- Мак Нелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. СПб.: ЗАО «Изд-во Бинот: Невский диалект», 1998.
- Kuntz L, Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and practice*. Berlin: Springer-Verlag, 2002; p. 56–9.
- Ушкалова Е. Лекарственные поражения печени. *Врач.* 2007; 3: 22–6.
- Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. *Фарматека.* 2007; 2: 46–8.
- Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології. *Consilium Medicum Ukraina* 2007; 1 (5): 11–5.
- Польмова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина, 2005.
- Скакун Н.П., Охримович Л.М., Шманько В.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995.
- Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.* 2002; 2: 3–8.
- Скрыпник И.Н., Ворошилова Т.А. Медикаментозные гепатиты: роль и место эссенциальных фосфолипидов. Тезисы VIII съезда НОГР. М.: Анахарсис, 2008; с. 136–8.
- Song Z, Barve S, Chen T et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: 949–55.
- Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить. *Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.* 2007; 5: 13–9.
- Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum* 2003; 5 (6): 318–22.
- Скрыпник И.Н., Невойт А.В. Патогенетическое обоснование назначения урсодезоксихолевой кислоты при лечении холестагического типа медикаментозного гепатита. Тезисы VI съезда НОГР. М.: Анахарсис, 2006; с. 107.
- Полунина Т.Е., Масв И.В. Клиника, диагностика и коррекция острого лекарственного гепатита. *Лечащий врач.* 2007; 1: 88–9.
- Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481–9.