

Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. А. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лечение, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, преимущества

*Лозунгом клинической фармакологии должно быть «Поменьше лекарств — только самые необходимые», а не «Что бы ещё дать больному?»...
Лечить надо тогда, когда нельзя не лечить.
Б. Е. Вотчал [7]*

Лекарственные поражения печени (ЛПП) — это морфологические и функциональные изменения печёночной ткани, вызванные приёмом медикаментов или их неправильной дозировкой [10].

Острые медикаментозные поражения печени могут быть спровоцированы большим количеством препаратов (около 1 тыс.), примерно 200 из которых являются потенциально гепатотоксичными [11].

Хронические медикаментозные поражения печени развиваются значительно реже. В целом, лекарственные средства являются причиной почти 40% всех случаев гепатита и 25% случаев фульминантной печёночной недостаточности. Медикаментозные поражения печени встречаются в общей медицинской практике с частотой 0,3 случая на 100 тыс. пациентов, хотя данные ряда фармакоэпидемиологических исследований позволяют считать, что эти цифры занижены [12].

Ежегодно более 1 млн человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. больных от них умирают [3, 9].

ЛПП — это одна из основных причин трансплантации печени в Европе и США и 7,4% причин всех смертей от побочных реакций [2].

Основные принципы лечения ЛПП представлены в табл. 1.

Принципиально важной является отмена препарата, вызвавшего ЛПП. Возможны исключения при следующих условиях:

- препарат жизненно необходим и нет возможности его заменить;
- повышение активности трансаминаз ≤ 3 норм;
- при динамическом наблюдении не происходит дальнейшего повышения активности трансаминаз;
- отсутствие клинических проявлений ЛПП;
- отсутствие беременности (при беременности отмена препарата обязательна).

Применение антидотов возможно редко (табл. 1).

Диета включает рекомендации по здоровому умеренному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут. Только при печёночной недостаточности рассматривается вопрос об ограничении белка.

Глюкокортикостероиды показаны всем пациентам с иммуноопосредованными ЛПП, а также при

Таблица 1

Основные принципы лечения ЛПП (по В. Т. Ивашкину с соавт., 2016 [1])

Основные принципы терапии	Комментарии
Отмена лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени	Как правило, ведет к исчезновению клинических симптомов, нормализации биохимических показателей крови и к восстановлению морфологической структуры печени
Применение антидотов	Возможно только в некоторых случаях: например, антидотом парацетамола является N-ацетилцистеин, а при отравлении бледной поганкой используется силимарин или пенициллин
Назначение глюкокортикостероидов	Обоснованно при реакциях гиперчувствительности
Профилактика истощения глутатиона	Адеметионин
Воздействие на цитохром P450, митохондриальную дисфункцию, цитокины (TNF- α)	Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), силимарин, глицирризиновая кислота
Трансплантация печени	В тяжёлых случаях при прогрессирующей печёночной недостаточности

среднетяжёлых и тяжёлых ЛПП с любым патогенезом. Следует учитывать наличие сахарного диабета, сопутствующей инфекции, желудочно-кишечного кровотечения. При наличии этих состояний в каждом конкретном случае необходимо тщательно анализировать соотношение пользы и риска назначения глюкокортикостероидов. При отсутствии противопоказаний глюкокортикостероиды вводят вначале парентерально на протяжении нескольких дней, затем назначают пероральный приём.

Патогенетически обоснованным является также назначение гепатопротекторов (УДХК, силимарин, адеметионин, L-орнитин- L-аспартат, эссенциальные фосфолипиды), инфузионной терапии, тиопозтинов, пентоксифиллина, витаминов [5].

Применение адеметионина патогенетически обосновано в качестве средства, повышающего синтез и запасы глутатиона в печени, он показан при ЛПП, связанных с действием токсических метаболитов лекарственного средства, при дефиците глутатиона и необходимости продолжения приёма препарата, вызвавшего ЛПП. Доказательных исследований, подтверждающих эффективность адеметионина при ЛПП, не проведено. Целесообразность назначения этого препарата при ЛПП, сопровождающихся цитолизом и холестазом, определяется опытом отдельных клиник и специалистов. Пероральная форма адеметионина имеет низкую биодоступность, поэтому при решении назначить данное лекарственное средство следует предполагать только его парентеральное введение в дозе ≥ 800 мг/сут с целью достижения насыщающей концентрации в тканях с последующим переходом на пероральный приём в дозе 1600 мг/сут. На наш взгляд, перспективной является сублингвальная форма адеметионина, но её эффективность и безопасность, в т. ч. при ЛПП, требует дальнейших исследований.

Силимарин / силибинин имеет доказательную базу в отношении лечения ЛПП (рандомизированные клинические исследования проводились с оригинальным силибинином). Силибинин высоко эффективен при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, индуцированной воздействием гепатотоксических лекарственных средств. Установлено, что активность глутаматпируваттрансаминазы у больных жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, нормализовалась

в течение 7 дней, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, подобный результат достигался только на 23-й день. Активность глутаматоксалаттрансаминазы нормализовалась, соответственно, на 10-й и 14-й день [8]. Значительная эффективность силибинина при лекарственных гепатитах, в т. ч. связанных с приёмом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании [21], а также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [15].

Назначение L-орнитин-L-аспартата показано при печёночной недостаточности, энцефалопатии [17].

Эссенциальные фосфолипиды не имеют достаточной доказательной базы при ЛПП (мнение экспертов). Предположительный механизм их действия основан на стабилизации мембран и косвенном влиянии на активность цитолитического синдрома. В странах бывшего СССР эссенциальные фосфолипиды применяются часто, хотя в Европейском Союзе и США они не используются в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs Cooperative Study, проведенное в 2003 году и включавшее 789 больных с гепатитами алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо [22]. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза [6]. На наш взгляд, препараты эссенциальных фосфолипидов могут назначаться при стеатозе печени, неактивном стеатогепатите, развившихся вследствие токсического поражения печени.

Универсальным гепатопротектором при ЛПП, который показан при любом патогенетическом варианте развития рассматриваемого состояния, является УДХК (табл. 2).

Выделенная более ста лет назад УДХК стала применяться в практической медицине с середины 70-х годов XX века после описания её способности десатурации жёлчи и растворения холестеринавых камней. По мере накопления клинического опыта доказаны другие положительные эффекты УДХК на внутрипеченочную циркуляцию жёлчи, метаболизм

Таблица 2

Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития (по Е. Ю. Ерёминой, 2012 [5])

Преобладающий механизм ЛПП	Глюкокортикостероиды	УДХК	Силибинин	Адеметионин	Фосфолипиды	Пентоксифиллин
Прямой цитолитический	+	+	±	-	±	+
Прямой холестатический	-	+	-	±	-	-
Прямой смешанный	±	+	±	±	±	±
Токсическое действие метаболитов лекарственных средств	-	+	±	+	+	-
Идиосинкразия	+	+	±	-	-	±
Иммуноаллергическое ЛПП	+	+	-	-	-	+

гепатоцитов и слизистую оболочку верхней половины пищеварительного тракта, что значительно расширило показания к её применению.

В настоящее время УДХК используется при желчнокаменной болезни, холестатических заболеваниях печени, вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитах, неалкогольном стеатогепатите, холестерозе жёлчного пузыря, рефлюкс-гастритах и других состояниях.

В печени из холестерина синтезируются первичные жёлчные кислоты — холевая и хенодесоксихолевая кислоты. Из них в кишечнике в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования под влиянием кишечной микрофлоры образуются деоксихолевая и литохолевая кислоты (вторичные жёлчные кислоты). УДХК — третичная гидрофильная жёлчная кислота, которая образуется из хенодесоксихолевой кислоты. УДХК составляет не более 5% от общего пула жёлчных кислот, содержащихся в жёлчи. Гидрофобные свойства жёлчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: холевая кислота → УДХК → хенодесоксихолевая кислота → деоксихолевая кислота → литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности жёлчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны, это свойство позволяет им проникать в липидные слои, в том числе клеточные мембраны и мембраны митохондрий, провоцируя нарушение их функции и гибель [4]. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, чем объясняют отсутствие токсичности этой кислоты. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК замещает токсичные жёлчные кислоты и составляет около половины пула жёлчных кислот в жёлчи.

Механизмы действия УДХК (по И. Н. Григорьевой, 2012 [4]):

<p>Литолитический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение литогенности жёлчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней
<p>Антихолестатический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – подавление секреции токсических жёлчных кислот в жёлчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+}-зависимой α-протеинкиназы, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных жёлчных кислот
<p>Холеретический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных жёлчных кислот в кишечник; – вытеснение пула токсических гидрофобных жёлчных кислот за счёт конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путём активации кальций-зависимой α-протеинкиназы (приводит к уменьшению концентрации гидрофобных жёлчных кислот)

<p>Цитопротекторный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с её стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам
<p>Дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стимуляция митоза и регенерации гепатоцитов после резекции печени у экспериментальных животных; – торможение пролиферации клеток гепатомы у человека
<p>Модуляция апоптоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение концентрации Ca^{2+} в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, в свою очередь блокирующее активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов; – торможение апоптоза гепатоцитов при холестатических заболеваниях печени; – антиапоптотический эффект УДХК не ограничивается только печенью, но имеет место и в центральной нервной системе (ЦНС); – в слизистой оболочке толстой кишки УДХК влияет на апоптоз противоположно — стимулирует его
<p>Иммуномодулирующий эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, что снижает их аутоиммунность; – снижение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, γ-интерферона)
<p>Противовоспалительный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение исходно повышенного уровня эозинофилов и содержания простагландина E_2 в крови у пациентов с первичным билиарным циррозом; – уменьшение активности фосфолипазы A_2 в крови больных желчнокаменной болезнью; – торможение высвобождения воспалительных медиаторов из тучных клеток при воспалительных заболеваниях кишечника
<p>Антиоксический эффект в отношении ЦНС и печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> – торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов (в экспериментах на животных); – мобилизация транспортных систем нейронов ЦНС, ответственных за элиминацию из неё токсических жёлчных кислот; – нейропротекторное действие; – индукция CYP3A4 в печени
<p>Гипохолестеринемический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в жёлчь
<p>Противоопухолевый эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – предотвращение специфических для рака толстой кишки клеточных (Ras) мутаций; – блокирование активации «диких» типов Ras; – подавление экспрессии на раковых клетках циклооксигеназы 2; – стимуляция апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки

Особое значение при лечении ЛПП имеет не только антитоксический, но и *антиоксидантный эффект* УДХК. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что УДХК способна связывать супероксид-анион и гидроксильный радикал — самые активные формы гидроксильных радикалов, т. е. является антиоксидантом прямого действия. УДХК также способствует увеличению концентрации в клетках глутатиона, являющегося компонентом внутриклеточной антиоксидантной системы. Кроме того, УДХК подавляет активность митохондриальных оксидантных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона. Таким образом, УДХК тормозит перекисное окисление липидов и уменьшает окислительный стресс, т. е. восстанавливает баланс окислителей и антиоксидантов в цитоплазме гепатоцитов [10].

При хронических ЛПП важен *антифибротический эффект* УДХК. Он является дозозависимым и обусловлен уменьшением количества рецепторов к трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), причём за счёт снижения их синтеза. На фоне приёма УДХК зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звёздчатых клетках. Как известно, TGF- $\beta 1$ высвобождается повреждёнными гепатоцитами и является основным активатором звёздчатых клеток — ключевых клеток в процессе фиброгенеза. Их активация осуществляется путём связывания TGF- $\beta 1$ рецепторами, находящимися на поверхности звёздчатых клеток. Кроме того, под действием УДХК усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ — ингибиторов процесса активации клеток. Всё это ведёт к существенному замедлению процесса фиброгенеза в печени [10].

Разнообразные механизмы действия УДХК позволяют использовать её при всех формах ЛПП, особенно протекающих с холестаазом.

Эффективность УДХК при ЛПП продемонстрирована в ряде доказательных исследований. Назначение препарата больным сахарным диабетом, получавшим флюксоциллин по поводу инфицированных язв диабетической стопы, способствовало нормализации уровня билирубина сыворотки крови на 16–21-й день [19]. Показана эффективность УДХК при холестазах, связанном с приёмом амиодарона [13]. С помощью УДХК удаётся достичь разрешения холестаза, вызванного фенотиразином / прохлорперазинном [14], иммунодепрессантами, назначенными после трансплантации сердца [16], анаболическими стероидами [18].

УДХК может применяться для профилактики ЛПП при назначении гепатотоксических препаратов, в частности метотрексата. Показано, что УДХК предотвращает некроз гепатоцитов и воспаление [20].

Для дезинтоксикации проводят инфузии 5% раствора глюкозы, растворов Рингера, Рингера лактата, гидролизатов крахмала, янтарной кислоты, L-орнитин-L-аспартата, 5–10% альбумина (обладает высокой связывающей способностью) и др. В тяжёлых случаях показан плазмаферез.

При оценке прогноза для жизни используют правило «Нью's law»: сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (активность аланинаминотрансферазы >3 норм) и желтухи (уровень билирубина >3 норм) ассоциировано с плохим прогнозом — летальность $>10\%$ [1].

Острая печёночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин. При фульминантной печёночной недостаточности вследствие ЛПП летальность достигает 30–50%.

В общей популяции у лиц, принимающих лекарственные препараты, летальность или потребность в трансплантации печени при повышении уровня аланинаминотрансферазы и билирубина ≥ 2 норм при условии отсутствия обструкции составляет 2,4–14,3% в зависимости от лекарственного препарата [5].

Литература:

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.]. — М. : Медпресс-информ, 2016. — 176 с.
2. Бабак О. Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 32–35.
3. Бабак О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. — К. : Здоровье Украины, 2011. — 576 с.
4. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине / И. Н. Григорьева. — М. : Медпрактика-М, 2012. — 152 с.
5. Ерёмкина Е. Ю. Лекарственные поражения печени / Е. Ю. Ерёмкина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2012. — № 1. — С. 16–23.
6. Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей / Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. — М. : Форте Принт, 2012. — 36 с.
7. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Автор композиции Я. С. Циммерман. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
8. Скакун Н. П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н. П. Скакун, В. В. Шманько, Л. М. Охримович. — Тернополь : Збруч, 1995. — 272 с.
9. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств / Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова // Леч. врач. — 2012. — № 2. — С. 84–88.
10. Хомерики С. Г. Лекарственные поражения печени : учеб. пособие для врачей / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. — М. : Форте Принт, 2012. — 40 с.

11. Biour M. Drug-induced hepatic diseases / M. Biour, P. Jaillon // *Pathol. Biol.* — 1999. — Vol. 47. — P. 928–937.
12. Denk H. Drug-induced liver injury / H. Denk // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 120–125.
13. Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? / R. Reshef, I. Cohen, M. Shiller [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 18, No 2. — P. 177–178.
14. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol / C. B. O'Brien, D. S. Shields, S. H. Saul, K. R. Reddy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, No 7. — P. 1456–1457.
15. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs / G. Palasciano, P. Portincasa, V. Palmieri [et al.] // *Current Therapeutic Research.* — 1994. — Vol. 55, No 5. — P. 537–545.
16. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid / B. Kallinowski, L. Theilmann, R. Zimmermann [et al.] // *Transplantation.* — Vol. 51, No 5. — P. 1128–1129.
17. Grüngreiff K. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten / K. Grüngreiff, J. Lambert-Baumann // *Med. Welt.* — 2001. — Vol. 52. — P. 219–226.
18. Habscheid W. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder / W. Habscheid, U. Abele, H. H. Dahm // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1999. — Vol. 124, No 36. — P. 1029–1032.
19. Piotrowicz A. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis / A. Piotrowicz, M. Polkey, M. Wilkinson // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 22, No 1. — P. 119–120.
20. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity / S. Uraz, V. Tahan, C. Aygun [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, No 4. — P. 1071–1077.
21. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals / P. Saba, F. Galeon, F. Salvadorini [et al.] // *Gazz. Med. Ital.* — 1976. — No 135. — P. 236–251.
22. Veterans Affairs Cooperative Study of polyethylene glycol phosphatidylcholine in alcoholic liver disease / C. S. Lieber, D. G. Weiss, R. Groszmann [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27, No 11. — P. 1765–1772.

УДК 616.36-08.015.26+615.244

RU Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. А. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет, Астана, Казахстан

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лечение, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, преимущества

В статье представлено современное определение лекарственного поражения печени, эпидемиология таких поражений. Основное внимание уделено лечению. Проведено сравнение терапевтических возможностей различных гепатопротекторов, выделены преимущества, механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты. Изложены также данные литературы о прогнозе лекарственных поражений печени.

УДК 616.36-08.015.26+615.244

UA Лікарські ураження печінки: сучасні підходи до лікування

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяєва¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. О. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: лікарські ураження печінки, лікування, гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота, переваги

У статті представлено сучасне визначення лікарського ураження печінки, епідеміологія таких уражень. Головну увагу приділено лікуванню. Проведено порівняння терапевтичних можливостей різних гепатопротекторів, виокремлено переваги, механізми дії урсодезоксихолевої кислоти. Викладено також дані літератури щодо прогнозу лікарських уражень печінки.

EN Drug-induced liver lesions: modern approaches to treatment

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich¹, L. A. Yaroshenko¹, V. S. Rachmetova²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University, Astana, Kazakhstan

Key words: drug-induced liver lesions, treatment, hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid, advantages

The article presents a modern definition of drug-induced liver lesion, epidemiology of such lesions. The main attention is paid to a treatment. The therapeutic capacities of various hepatoprotectors have been compared, the advantages, mechanisms of action of ursodeoxycholic acid have been highlighted. The literature data on the prognosis of the drug-induced liver lesions are also presented.