

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы

Введение



Т.Д. Звягинцева

В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений вследствие растущей экспансии фармацевтического рынка. Так, в Японии за 30-летний период констати-

рован 11-кратный рост лекарственной гепатотоксичности (Широкова Е.Н., 2012).

Причиной развития острых лекарственных поражений печени (ЛПП) могут являться >1200 лекарственных средств, ≈200 из которых — потенциально гепатотоксичные препараты. По данным фармакоэпидемиологических исследований, ЛПП наиболее часто развиваются на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), антимикробных препаратов и лекарств, воздействующих на центральную нервную систему (ЦНС), что обусловлено не только их потенциальной гепатотоксичностью, но и широким применением (Marschall H.U. et al., 2007; Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Bell L.N., Chalasani N., 2009; Широкова Е.Н., 2012).

40% всех случаев острых гепатитов у пациентов в возрасте >40 лет и 13–25% случаев развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) обусловлены лекарственной гепатотоксичностью (Буевров А.О., 2009; Шуба Н.М., Воронова Т.Д., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011б; Leitner J.M. et al., 2010).

Лекарственные гепатиты осложняют проводимую фармакотерапию в 1–28% случаев и в 12–25% случаев способствуют развитию цирроза печени и печеночной недостаточности.

К наиболее распространенным гепатотоксическим препаратам относят парацетамол с дозозависимой гепатотоксичностью (в терапевтических дозах препарат безопасен, при превышении суточной дозы 4 г — высока вероятность развития ФПН), НПВП, эстрогены, анаболические стероиды, антибиотики, противотуберку-

лезные, противоопухолевые препараты, цитостатики, фитопрепараты. По данным официальной статистики США, парацетамол вызывает 50% случаев ФПН (Буевров А.О., 2009).

Бессимптомное повышение трансаминаз печени (АлАТ и АсАТ), обычно в 2–5 раз выше верхней границы нормы, реже — в >50 раз, отмечается у 1–5% больных, регулярно принимающих НПВП. Чаще всего НПВП-гепатопатия проявляется выраженным цитолитическим синдромом, синдромом холестаза, острой печеночной недостаточностью (при высоких концентрациях препарата и длительном применении на фоне снижения активности ферментных систем гепатоцита, регулирующих их биотрансформацию).

НПВП способны задерживать жидкости и развитию нарушений функции печени за счет подавления синтеза простагландинов.

Основными патогенетическими механизмами развития НПВП гепатопатий являются:

- поражение митохондрий гепатоцитов вследствие блокады ферментных систем цикла Кребса и разобщения окислительного фосфорилирования, что приводит к энергетическому голоду клеток и накоплению недоокисленных продуктов метаболизма. При этом запускается универсальный патофизиологический механизм повреждения, связанный с синтезом активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — оксидативный стресс (Galati G. et al., 2002);
- блокада фосфодиэстеразы IV, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и способствует изменению активности ферментов гепатоцитов, ответственных за биотрансформацию молекул лекарственного препарата, и тем самым приводит к накоплению токсичных метаболитов НПВП;
- нарушение экскреции желчи вследствие образования комплексов с желчными кислотами и энтеропеченочной рециркуляции НПВП, что приводит к прогрессирующему накоплению реактивных лекарственных метаболитов в гепатоцитах и индукции холестаза;

- иммунологические нарушения, связанные с развитием локальных аллергических реакций (по типу гиперчувствительности). Роль гаптенон могут выполнять комплексы токсичных метаболитов НПВП и структурных белков гепатоцитов;

- роль НПВП-энтеропатии: НПВП оказывают негативное влияние на эпителиальные клетки тонкого кишечника, повышая их проницаемость и способствуя бактериальной контаминации тонкого кишечника, вызывающей вторичное локальное воспаление. Цитокины (в частности фактор некроза опухоли (ФНО)-α), вырабатываемые клетками, участвующими в воспалительном ответе, поступают гематогенным путем в печень и могут способствовать повреждению гепатоцитов;

- гипоальбуминемия, поскольку НПВП в норме почти полностью связываются с альбуминами, а повышение их свободной фракции может повышать токсичность препаратов.

Данная патология наиболее часто развивается на фоне приема сулиндака, диклофенака и нимесулида (по некоторым данным, ибупрофена) и реже при применении целекоксиба и мелоксикама. Наибольшее число гепатотоксических реакций, возникающих на фоне приема НПВП, в настоящее время связано с приемом диклофенака натрия (Boelsterli U.A., 2002; Буевров А.О., 2009; Шуба Н.М., Воронова Т.Д., 2009; Bell L.N., Chalasani N., 2009).

Диклофенак обычно вызывает смешанный цитолитический-холестатический гепатит в большинстве случаев в течение первых 3 мес лечения, в связи с чем эксперты Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food Drug Administration — FDA) рекомендуют проводить исследование печеночных ферментов через 2–3 мес после начала терапии.

В 1995 г. экспертами FDA были представлены данные анализа 180 случаев проявления гепатотоксичности диклофенака. Большинство больных — женщины пожилого возраста, у которых наиболее часто (в 68% случаев) поражение печени носило гепатоцеллюлярный характер. При этом отмечалась достаточно четкая зависимость между длительностью тера-

пии НПВП и развитием гепатотоксических реакций (Шуба Н.М., Воронова Т.Д., 2009; Bell L.N., Chalasani N., 2009).

Сулиндак обуславливает развитие НПВП-гепатопатии в 25% случаев, развивающейся преимущественно у женщин пожилого возраста и имеющей черты холестатического или цитолитического-холестатического гепатита.

В обзоре, проведенном A. Rostom и соавторами (2005), по материалам 67 статей и 65 исследований различного уровня доказательности из базы данных FDA, показано, что в лечении пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом повышение показателей аминотрансфераз в >3 раза от исходных отмечали при применении диклофенака и рофекоксиба в сравнении с плацебо и другими НПВП (напроксен, ибупрофен, целекоксиб, вальдекоксиб и мелоксикам).

Клинически значимую частоту отказов от препарата вследствие гепатотоксических реакций наблюдали лишь у пациентов, принимавших диклофенак (2,17%), в то время как для остальных препаратов она была сопоставима с плацебо (Rostom A. et al., 2005).

Практически любой препарат группы НПВП, включая представителей нового класса — ингибиторы циклооксигеназы-2, может стать причиной поражения печени и развития НПВП-гепатопатии.

Международные критерии оценки ЛПП, выработанные на консенсусной конференции, предлагают оценивать следующие параметры (Teoh N.C., Farrell G.C., 2003):

1. Временной интервал между применением препарата и развитием гепатотоксической реакции:

- предположительный — 5–90 дней;
- совместимый — 90 дней.

2. Течение реакции после отмены препарата:

- очень предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% превышающего верхнюю границу нормы в течение 8 дней;
- предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения.

3. Исключение альтернативной причины развития реакции путем тщательного клинико-лабораторного обследования пациента, в том числе проведение биопсии печени.

4. Положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере повышение уровня ферментов в 2 раза), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она соответствует трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Поражение печени, развивающееся на фоне приема НПВП, не имеет особенностей и не отличается по течению и симптомам от поражений печени, развивающихся при применении других лекарственных средств, и протекает по типу метаболической или иммунологической идиосинкразии,

то есть связано с индивидуальной чувствительностью конкретного организма, которую невозможно прогнозировать.

В клинической практике диагноз лекарственного поражения печени верифицируется неоправданно редко. Это обусловлено нередко сокрытием побочных эффектов препарата врачами и недооценкой практикующими врачами клинической значимости проявлений побочного действия препарата. Кроме того, это обусловлено недостаточной осведомленностью врачей-клиницистов о спектре ЛПП.

Спектр гепатотоксического действия лекарственных средств характеризуется выраженной вариабельностью: от субклинических форм до фульминантного гепатита (ФГ). ЛПП составляют 12% всех случаев ФГ — например парацетамол, который является причиной развития ФГ почти в половине случаев (Vhogaraju A. et al., 1999; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011б).

К наиболее тяжелым ЛПП относят ФПН, требующую в большинстве случаев трансплантацию органа или приводящую к летальному исходу. Развитие тяжелых нежелательных реакций описано при применении >40 лекарственных препаратов, в том числе макролидов — кларитромицина и азитромицина (Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Буверов А.О., 2009; Полунина Т.Е., 2013).

Печень является важнейшим органом метаболизма лекарственных препаратов, в первую очередь при их пероральном приеме. Степень печеночной экскреции лекарств зависит от печеночного кровотока и активности метаболитов лекарственных энзимов.

Метаболизм лекарств в печени осуществляется в три фазы:

- 1-я фаза печеночной биотрансформации — создание полярных групп за счет гидроксирования (окислительных реакций). Метаболиты биологически более активны, чем сами лекарства. При этом образуются гепатотоксичные дериваты, играющие роль в патогенезе ЛПП с участием ферментов цитохрома P450, количество которого увеличивается при приеме лекарств и уменьшается при заболеваниях печени. Образование токсических производных характерно для лекарств, метаболизируемых при участии цитохрома семейства P450.
- 2-я фаза печеночной биотрансформации включает конъюгацию (связывание) метаболитов ЛП первой фазы с глутатионом, сульфатом, глюкуроном с формированием нетоксичных гидрофильных соединений;
- 3-я фаза — активный транспорт конъюгированных лекарственных метаболитов и их выделение с желчью и мочой.

При наличии генетической предрасположенности, представленной различными мутациями, под воздействием токсичных лекарственных метаболитов проявляются нарушения работы переносчиков множественной лекарственной резистентности (MRP2, MRP3, MDR1). При повреждении этих лекарственных транспортеров происходит накопление токсических лекарственных элементов, желчных кислот

в гепатоците, что приводит к дальнейшему апоптозу клетки и повреждению печени (Широкова Е.Н., 2012).

Выделяют два типа лекарственных реакций в ответ на прием лекарственных препаратов. Тип А — реакции дозозависимые, прогнозируемые, определяются временем и длительностью применения препарата, характеризуются прямым повреждающим действием. В качестве примера можно привести воздействие суррогатов алкоголя или парацетамола (фактически единственного препарата с описанным токсическим дозозависимым эффектом).

Второй тип реакции — тип В — дозозависимые реакции, непрогнозируемые. Их разделяют на аллергические реакции, иммуноаллергические и реакции, протекающие по типу идиосинкразии.

Развитие печеночной идиосинкразии обусловлено такими патологическими реакциями, как метаболическая идиосинкразия, когда метаболизм или распределение препарата способствуют его накоплению или формированию токсических метаболитов — лекарственные средства нарушают регуляцию АТФ-зависимых транспортеров, активно выводящих метаболиты из клеток печени, особенно через канальцевую мембрану, нарушают цитоскелетную основу клеточного транспорта, сигнальные рецепторы и межклеточные связи).

Имуноаллергическая реакция при повреждении печени в ответ на лекарственный препарат соответствует классической реакции гиперчувствительности, поскольку повторный прием препарата способствует развитию чрезмерных тканевых или системных воспалительных реакций (печень выступает в качестве мишени, а препарат вызывает нарушение иммунорегуляции, например — хронический гепатит с гипергаммаглобулинемией и появление аутоантител — при применении нитрофурантоина, миноциклина или диклофенака).

Второй тип реакций (тип В) наиболее часто отмечается в практике терапевта, не зависит от принятой дозы, развивается лишь у немногих лиц, особенно чувствительных к данному препарату. Наиболее часто лекарственный гепатит обусловлен приемом ингибиторов моноаминоксидазы (MAO), парааминосалициловой кислоты (ПАСК), производных изоникотиновой кислоты, рифампицина, производных фенотиазина, парацетамола, азатиоприна, контрацептивных препаратов, анаболических стероидов, транквилизаторов.

Лекарства могут выступать в качестве гепатотоксинов опосредованного действия. Среди гепатотоксинов выделяют цитотоксические, холестатические и канцерогенные агенты (Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Трахтенберг И.М. та співав., 2011; Полунина Т.Е., 2013).

К цитотоксическим веществам относят некоторые антибактериальные препараты (в том числе и противотуберкулезные), цитостатики, НПВП, антиаритмики и другие; холестатическим — анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохелевую кислоту. Эти вещества способ-

ствують розвитку поражения печени посредством избирательного нарушения секреции в желчные каналы. У больных с внутрипеченочным холестазом клиренс препаратов, выделяемых с желчью, снижается.

Во второй группе гепатотоксиков выделяют вещества, которые способствуют развитию поражения печени вследствие развития аллергических реакций по типу гиперчувствительности (с развитием гранулематозного поражения печени) с наличием очагов эозинофилии, лихорадки, сыпи, повышения количества эозинофилов крови. Гепатотоксины также могут вызывать ЛПП за счет токсических метаболитов лекарственных препаратов при снижении активности глутатионовой системы гепатоцита, активности цитохрома P450, оксидазной активности микросомальной фракции гепатоцитов. При этом нарушаются детоксикационная, белковосинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны вследствие снижения их резистентности на фоне истощения антиоксидантной системы, прежде всего глутатионзависимого звена. Токсические метаболиты лекарств могут выступать также в роли гаптенных и полугаптенных, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, в результате чего образуются антигены, тропные к гепатоцитам. Последние разрушаются с образованием аутоантигенов, на которые образуются антитела к собственным гепатоцитам, что обуславливает аутоиммунный характер поражения печени.

Факторы риска развития лекарственной гепатотоксичности включают:

- Токсический потенциал лекарства, — при срыве тех или иных метаболических процессов нарабатываются токсические реактивные метаболиты, митохондриальные эффекты с истощением детоксицирующей молекулы (глутатиона).
- Прерывистое и повторное назначение лекарственных средств (в сравнении с непрерывным курсом лечения).
- Доза препарата, а также продолжительность приема лекарственного средства, концентрация препарата в сыворотке крови.
- Препараты преимущественно печеночного метаболизма (например взаимодействие ингибиторов протонной помпы (ИПП) и клопидогреля: биоактивация клопидогреля происходит с участием цитохрома CYP2C19, прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снижать активацию и антиагрегантный эффект клопидогреля).
- Полиморбидность.
- Полипрагмазия: при приеме одновременно >15 лекарственных препаратов риск любого побочного действия лекарств >40%.
- Возраст: ЛПП наиболее часто развиваются у детей в возрасте <3 лет и у взрослых в возрасте >40 лет, когда возрастает восприимчивость к гепатотоксическому действию лекарств, что связано с возрастным уменьшением объема печени и интенсивности печеночного кровотока. Люди молодого возраста более чувствительны к ацетилсалициловой кислоте и вальпроевой кислоте, люди пожилого возраста — к изониазиду, парацетамолу.
- Пол: женщины в большей степени, в 2–3 раза чаще (в 70% случаев) предрасположены к развитию лекарственного гепатита, чем мужчины, вероятно, вследствие меньшей массы тела и более высокой предрасположенности к поражениям печени аутоиммунного генеза (аутоиммунному или алкогольному гепатиту). Лекарственный гепатит после применения нитрофурантоина, сульфонамидов, диклофенака, миноциклина, троглитазона, галотана чаще развивается у женщин, а поражения сосудов печени и холестатические реакции чаще отмечаются у мужчин после применения амоксициллина и клавулановой кислоты (Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Leitner J.M. et al., 2010). Одинаковое половое распределение наблюдается при медикаментозных холестатических реакциях.
- Генетические факторы: имеются данные о стойкой связи некоторых форм ЛПП с определенными классами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), например при холестатических реакциях на амоксициллин с клавулановой кислотой, тиопропин и др. Генетические дефекты, предрасполагающие к развитию лекарственных гепатитов при применении препаратов: дефицит цитохрома P450 D6 (CYP2 D6), дефицит цитохрома P450 2C19 (CYP 2C19) — при применении натрия фенобарбитала, дефицит сульфоксидации — при применении фенотиазинов, дефицит глутатионсинтетазы (Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011а).
- Предшествующий анамнез: риск развития ЛПП повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога.
- Алкоголь: хроническое злоупотребление алкоголем способствует развитию гепатотоксических реакций при применении лекарственных препаратов в более низких дозах, а также повышает степень тяжести ЛПП, вызванного, например, применением парацетамола, изониазида или никотинамида.
- Трофологический статус: у пациентов, страдающих ожирением, повышен риск развития гепатита при применении галотана, а использование метотрексата или тамоксифена является независимым фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени. В то же время голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола и изониазида.
- Фоновое заболевание печени: наличие любого острого или хронического заболевания печени является фактором риска развития ЛПП. Часто развитие ЛПП остается нераспознанным и трактуется как обострение или декомпенсация основного заболевания, что

связано с объективными трудностями в диагностике данного состояния.

- Способ введения лекарственных препаратов (например гепатотоксичность тетрациклина проявляется преимущественно при его парентеральном введении).

Клинический спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется вариабельностью: от субклинических форм, которые могут подвергаться спонтанной редукции даже в случае продолжения приема препарата, не сопровождающегося клинической симптоматикой и незначительного повышения уровня аминотрансфераз, до холестаза, молниеносного гепатита, острой печеночной недостаточности или развития более редких синдромов, таких как обструкция синусоидов или печеночных вен, узловая регенераторная гиперплазия печени, фиброз, цирроз. ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени (Ключарева А.А., 2007; Буеверов А.О., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011а; Трахтенберг И.М. та співавт., 2011; Широкова Е.Н., 2012; Харченко Н.В. и соавт., 2013).

В клинической практике выделяют три основных типа ЛПП, различаемых преимущественно на основе данных лабораторно-инструментальных исследований: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный.

Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно, протекать в желтушной и безжелтушной формах, претерпевать спонтанное обратное развитие или прогрессировать с исходом в фиброз и цирроз печени.

ЛПП гепатоцеллюлярного типа, особенно дистрофическое, отличается относительно доброкачественным течением (подобным таковому при неосложненном алкогольном стеатогепатите), и выздоровление может наступить в течение 1–2 нед.

Значительно менее благоприятным течением отличается холестатическая форма ЛПП, развивающаяся вследствие применения хлорпромазина. Летальность при ЛПП холестатического типа относительно невысока, однако болезнь имеет затяжное течение, и процесс выздоровления может затягиваться на несколько месяцев (Буеверов А.О., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011а).

В клинической картине лекарственного гепатита отмечается отсутствие каких-либо специфических данных, которые могли бы служить клиническими маркерами лекарственной этиологии заболевания.

Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляются бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов, то есть протекают субклинически, являясь «биохимической находкой» (безжелтушный вариант течения лекарственного гепатита).

Дальнейшее применение препаратов, вызвавших безжелтушный острый лекарственный гепатит, может привести к развитию тяжелого лекарственного гепатита с развитием желтухи.

В клинической картине лекарственного гепатита преобладают диспептические нарушения: тошнота, рвота, отсутствие аппе-

тита, боль в животе, диарея, астенический и аллергический синдромы (в продромальный период), реже — абдоминально-болевой синдром, часто выявляют гепатомегалию, при пальпации определяют резкую болезненность в проекции печени, практически всегда — иктеричность склер и реже — кожных покровов. Повышение аминотрансферазной активности и уровня билирубина в плазме крови находится в прямой зависимости от цитолиза и степени распространенности некроза печени.

ЛПП могут имитировать симптомы различных острых и хронических заболеваний печени, поэтому верификация диагноза может вызывать серьезные затруднения. Установление точного и своевременного диагноза в данном случае играет ведущую роль в тактике ведения пациента (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011; Трахтенберг I.M. та співавт., 2011).

При подозрении на ЛПП необходимо обращать внимание на изолированное повышение активности аминотрансфераз, поскольку это может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени.

В качестве критерия гепатотоксичности рассматривалось повышение трансаминаз в пределах 2,5–4-кратного превышения нормы (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2006). Коэффициент де Ритиса в таких случаях, как правило, <1 (воспалительный тип ответа). Снижение холинэстеразы указывает на то, что у пациента в результате токсического поражения снижается синтетическая функция печени. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) указывает на развитие холестаза.

Определение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АлАТ, холинэстеразы, ЩФ является достаточно рациональным тестом, обладающим 96% чувствительности в диагностике ЛПП (Hughes B., 2008; Шуба Н.М., Воронова Т.Д., 2009).

В настоящее время принято оперировать классификацией ЛПП, основанной на повышении уровня основных биохимических проб. Выделяют гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное ЛПП (Banks A. et al., 1995; Шуба Н.М., Воронова Т.Д., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011a; Aithal G.P. et al., 2011).

Если уровень АлАТ повышен в >5 раз от верхней границы нормы, а индекс R (соотношение уровня аланиновой трансаминазы к уровню ЩФ) ≥5, принято говорить о гепатоцеллюлярном поражении печени.

Если уровень ЩФ повышен в >2 раза, а индекс R ≤2, это свидетельствует о холестатическом поражении печени.

Если показатели АлАТ и ЩФ повышаются в >2 раза от верхней границы нормы, а индекс R находится в диапазоне 2–5, то диагностируют смешанное поражение печени (Широкова Е.Н., 2012; Полунина Т.Е., 2013).

Холестатические поражения печени протекают дольше, то есть разрешаются медленнее, чем гепатоцеллюлярные. В то же время тяжесть гепатоцеллюлярного поражения печени выше, чем холестатического.

Для раннего выявления ЛПП полезен мониторинг функции печени в первые не-

дели или даже месяцы лекарственной терапии (АлАТ, АсАТ, ГГТП).

Проба с отменой препарата является одним из наиболее эффективных тестов (Navarro V.J., Senior J.R., 2006; Трахтенберг I.M. та співавт., 2011; Petronijević M., Ilic K., Suzuki A., 2011).

Биопсия печени не играет существенной роли в верификации диагноза, но может быть информативной в случае, если неинвазивные методы исследования оказываются недостаточно эффективными.

ЛПП не имеют прямых морфологических маркеров. К характерным поражениям печени относят:

- жировую дистрофию гепатоцитов; очаги колликационного некроза вокруг центральных вен с зональным некрозом — поражением 3-й зоны ацинусов (центрлобулярным, перивенулярным), что обусловлено высокой метаболической активностью этой зоны и повышенной выработкой токсических метаболитов, в частности при приеме парацетамола;
- воспалительный инфильтрат со значительным числом эозинофильных лейкоцитов;
- гранулемы, не имеющие специфического строения;
- поражение желчных ходов с развитием дистрофических изменений их эпителия;
- холестаз в перипортальных отделах долек;
- перестройку структуры печени с образованием ложных долек преимущественно монолобулярного типа, разделенных фиброзными септами (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011b; Широкова Е.Н., 2012).

Вследствие прямой гепатотоксичности происходит развитие некроза, стеатоза и холестаза. При идиосинкратических реакциях чаще определяется холестаз и некроз, или некроз и стеатоз (Трахтенберг I.M. та співавт., 2011; Mengoli M. et al., 2011; Широкова Е.Н., 2012).

Воздействие медикаментов, в частности гормональных препаратов, считают главной причиной развития пелиоза печени и токсического расширения синусоидов.

При применении препаратов, способствующих развитию гепатонекроза и острой печеночной недостаточности, с целью контроля безопасности терапии у пациентов следует периодически оценивать состояние функции печени, уделяя особое внимание биохимическим изменениям — предвестникам развития ЛПП. Период наблюдения должен охватывать не только и не столько время приема препарата, но и латентный период.

При применении современных лекарственных средств, подтвердивших свою высокую терапевтическую эффективность, всегда существует вероятность развития осложнений лекарственной терапии. При выборе препарата врачу следует оценивать возможное соотношение пользы/риска для пациента.

Рекомендуется применение гепатопротекторов на фоне длительной массивной лекарственной терапии. Перед назначением

сильнодействующих потенциально гепатотоксических средств необходимо оценить функциональное состояние печени с проведением биохимических печеночных проб и определить активность манифестного биохимического синдрома — цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления (Байкова И.Е., Никитин И.Г., 2009; Буеверов А.О., 2009; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011a).

Пациентам с лекарственным гепатитом рекомендуется придерживаться диеты: дробного питания, ограничения жиров, достаточного употребления белка, углеводов, витаминов; исключить алкоголь, биологически активные добавки, фитопрепараты, продукты, содержащие генно-модифицированные организмы, жирную, жареную и острую пищу.

При назначении медикаментов с известным гепатотоксическим потенциалом рекомендуется назначение гепатопротекторов с превентивной целью, что позволяет предотвратить развитие лекарственного гепатита.

Препаратом выбора среди гепатопротекторных средств является эффективный натуральный комплексный препарат ПМ Сирип («Australian Pharmaceutical Manufacturers», Австралия), в состав которого входит расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), лимонник китайский (*Schizandra chinensis*), артишок посевной (*Synara Scolymus*), инозитол, холин, DL-метионин и таурин), который, обладая поликомпонентным эффектом, оказывает влияние на все основные звенья патогенеза при различной патологии печени, в том числе и при ЛПП (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2006; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2011b; Морозов Ю.А., Кучерявый Ю.А., 2011; Харченко Н.В. и соавт., 2013).

Экстракт расторопши пятнистой (силибин) обладает мембранорегенерирующими и мембраностабилизирующими свойствами (восстанавливает нарушенную при токсическом ЛПП текучесть и пластичность мембран гепатоцитов, обеспечивая структурно-метаболическую стабильность и целостность их мембран гепатоцитов органелл), антиоксидантными свойствами (тормозит реакцию ПОЛ), стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов, повышает уровень глутатиона в печени на 50%, тем самым защищая гепатоциты от повреждающего действия свободных радикалов, блокирует транспортные системы печени по отношению к ряду токсических веществ (этанол, тетрахлоридглютевод); стимулирует синтез протеина для ускорения регенерации и образования клеток печени, обладает метаболическим, иммуномодулирующим, антифибротическим действием.

Экстракт лимонника китайского (основное действующее вещество — шизандрин) способствует повышенному накоплению гликогена в печени, стимулирует регенерацию гепатоцитов, оказывает гепатопротекторный эффект, проявляет стимулирующее и тонизирующее действие на ЦНС, устраняет астенический синдром, тонизирует деятельность сердечно-сосудистой системы, при артериальной гипотензии повышает артериальное давление.

Экстракт артишока посевного стимулирует выделение желчи, снижает уровень холестерина в крови, стимулирует регенерацию

гепатоцитов, оказывает антихолестатическое и гиполлипдемическое действие; обладает выраженными дезинтоксикационными свойствами, нормализует липидный, белковый, азотистый и углеводный обмен, улучшает функцию почек и обладает диуретическим действием; оказывает выраженное гепатопротекторное действие: увеличивает отток желчи, улучшает антиоксидантную функцию печени, воздействует на энзимную систему печени.

Инозит (витамин В₉) способствует регуляции жирового и белкового обменов, нормализует уровень холестерина в крови, оказывает мембранопротекторное, липотропное, антидепрессантное, антисклеротическое действие, восстанавливает структуру нервных клеток.

Холина битартрат способствует эмульсации холестерина и его импрегнации в стенки сосудов, способствует снижению содержания жира в печени, оказывает антианемическое, мембранопротекторное, метаболическое действие, предупреждает образование желчных конкрементов.

DL-метионин: оказывает антиоксидантное действие; снижает содержание жира в печени; способствует синтезу холина и стимулирует образование фосфолипидов из жиров; участвует в синтезе адреналина, креатина и других биологически важных соединений; активизирует действие витаминов и гормонов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов.

Таурин: участвует в метаболических процессах углеводного, белкового обменов; обладает мембраностабилизирующим действием за счет ингибирования процессов ПОЛ; участвует в конъюгации желчных кислот, образует таурохолаты, способствует более эффективному удалению холестерина с желчью; оказывает гиполлипдемическое действие; улучшает энергетические процессы в гепатоците; оказывает антиоксидантное действие.

Все вышеперечисленные фармакотерапевтические эффекты препарата ПМ Сириин (гепатопротекторный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антифибротический, метаболизирующий, липотропный, иммуномодулирующий, антихолестеринемический) подтверждают эффективность широкого терапевтического и патогенетического действия препарата при заболеваниях печени различной этиологии.

Объект и методы исследования

В исследовании изучали клиническую эффективность препарата ПМ Сириин у больных с ЛПП.

Критерии включения больных: пациенты с ЛПП, обусловленным применением НПВП (диклофенак натрия) при коморбидной патологии, умеренная степень цитолиза, иммуновоспалительного синдрома, холестаза.

Критерии исключения: наличие маркеров активной фазы репликации (НСV РНК, НВV ДНК, HDV РНК), наличие аутоиммунных маркеров, употребление алкоголя, прием биоактивных добавок и лекарственных трав.

Под наблюдением находились 15 больных с ЛПП, обусловленным приемом НПВП

(диклофенак натрия), из них 7 мужчин и 8 женщин в возрасте 28–59 лет. Терапию при болевом синдроме у пациентов с коморбидной патологией, включавшей заболевания опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения, проводили с применением диклофенака натрия в виде внутримышечных инъекций по 3 мл внутримышечно 1–2 раза в сутки в течение 5 дней с дальнейшим пероральным приемом по 50 мг 3 раза в сутки в среднем 10–12 дней.

Основные клинические проявления НПВП-гепатопатии у участников исследования — астенический синдром у 86,6% пациентов, диспептический (горечь, тошнота, вздутие живота) — у 73,3%, желтушность склер и кожных покровов наблюдали у 8 (53,3%) больных, ощущение тяжести и распирания в правом подреберье — у 40% больных, гиперферментемия — у 93,3% больных, что соответствовало синдрому цитолиза умеренной активности.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) у 86,7% пациентов отмечали повышенную эхогенность печени и умеренную гепатомегалию.

Все больные на фоне диеты № 5 и дезинтоксикационной терапии (с применением реосорбилакта, энтеросорбентов) получали препарат ПМ Сириин по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 1 мес, затем по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 1 мес на амбулаторном этапе.

Диагноз верифицирован с помощью анамнестических, клинико-лабораторных, серологических, УЗ-методов исследования, данных фиброгастродуоденоскопии, показателей оксидантного статуса.

Критерии эффективности лечения: динамика клинических проявлений, динамика биохимических, УЗ-методов исследования, динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты организма (АОЗ).

Результаты и их обсуждение

У всех участников на фоне проведенного лечения в гастроэнтерологическом отделении стационарного учреждения наблюдали позитивную динамику, проявившуюся устранением (у 66,7% больных) и уменьшением выраженности (у 33,3% больных) астеноневротического, интоксикационного синдромов, а также болевого (53,3%), диспептического (60%) синдромов уже к концу 1-й недели.

В биохимических показателях отмечалось достоверное снижение уровня повышенных печеночных трансаминаз (АлАТ — в 2,1 раза, АсАТ — в 1,8 раза) в плазме крови, в большей степени отмечали снижение ГГТП — в 2,3 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном мембрано- и гепатопротекторном действии препарата. Показатели холестаза также достоверно снизились, и у 6 (23,5%) больных достигли нормы (уровень общего билирубина составил $21,3 \pm 0,05$ мкмоль/л; $p < 0,001$), уровень ЩФ снизился в 2,4 раза ($p < 0,05$). Отмечена достоверная тенденция к восстановлению белковосинтетической функции печени: уровни альбуминов восстановились

почти до нормальных величин и составили $37,5 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$), что подтверждает регенераторное, синтетическое действие препарата (табл. 1).

В дальнейшем всем исследуемым пациентам, получающим НПВП, целесообразно проводить мониторинг функциональных показателей печени с частотой 1 раз в 2 нед.

При УЗИ отмечали достоверное снижение эхоплотности ткани печени и уменьшение ее размеров у 10 (66,7%) больных ($p < 0,05$), что подтверждает гепатопротекторное и противовоспалительное действие исследуемого препарата.

В изучении показателей ПОЛ/АОЗ также отмечали положительную динамику, проявившуюся в снижении показателей первичных и вторичных продуктов ПОЛ: триеновых конъюгатов (ТК) — в 3,6 раза ($p < 0,05$); диеновых конъюгатов (ДК) — в 3,1 раза ($p < 0,05$); тетраеновых конъюгатов (ТТК) — в 2,5 раза ($p < 0,05$); малонового диальдегида (МДА) — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Отмечали достоверную тенденцию восстановления неферментного звена АОЗ: витамина Е — в 3,8 раза ($p < 0,05$), β-каротина — в 2,7 раза ($p < 0,05$), витаминов А — в 2,2 раза (табл. 2).

Полученные позитивные результаты уменьшения оксидативного стресса как главного патогенетического звена ЛПП дают основание считать применение при данной патологии препарата ПМ Сириин патогенетически оправданным.

Применение препарата ПМ Сириин в достаточной дозировке (6 таблеток в сутки) позволило 7 (53,3%) пациентам продолжить по показаниям применение диклофенака натрия в сниженной дозировке под прикрытием препарата ПМСириин.

Таким образом, результаты исследования подтверждают противовоспалительное, детоксикационное, антиоксидантное, гепатопротекторное, метаболическое действие препарата у пациентов с токсическим гепатитом, обусловленным ЛПП.

Выводы

Выраженное мембрано- и цитопротекторное действие препарата ПМ Сириин позволяет применять его в качестве патогенетического средства в терапии ЛПП, в частности манифестирующих синдромом цитолиза при НПВП-гепатопатии.

Предшествующее или одновременное назначение гепатопротекторного препарата ПМ Сириин у больных с коморбидной патологией позволяет проводить полноценную терапию без снижения дозы гепатотоксичных лекарств и длительности лечения основного заболевания.

Препарат ПМ Сириин в дозе 2 таблетки 2 раза в сутки следует позиционировать в качестве эффективной монотерапии у пациентов с лекарственным гепатитом умеренной активности при мониторинговании биохимических маркеров цитолиза, иммунного воспаления, холестаза и при проведении дезинтоксикационной комплексной терапии.

Препарат ПМ Сириин следует рассматривать в качестве превентивного препарата (терапия прикрытия) при проведении

Таблица 1 Динамика биохимических показателей крови у больных токсическим гепатитом до и после лечения препаратом Сирин

Показатель, ед.	Контроль	До лечения	После лечения
АлАТ, ммоль/ч-л	0,53±0,04	1,56±0,17	0,72±0,02*
АСАТ, ммоль/ч-л	0,32±0,04	1,32±0,11	0,74±0,08*
ГПТ, ммоль/ч-л	4,4±0,18	11,1±1,2	4,8±0,17*
ЩФ, ммоль/ч-л	1,6±0,16	4,48±0,1	1,9±0,2*
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8±0,1	33,2±1,1	21,3±0,05*
Альбумины, г/л	38,6±0,5	32,1±0,3	37,5±0,05*

*p<0,05.

Таблица 2 Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных токсическим гепатитом до и после лечения препаратом Сирин

Показатель	До лечения	После лечения
МДА, нмоль/мл	26,7±2,2	20,9±2,0*
ДК, мкмоль/мл	0,25±0,02	0,08±0,003*
ТК, мкмоль/мл	0,04±0,005	0,011±0,001*
ТТК, Д/мл	1,09±0,03	0,44±0,06
ОДК, мкмоль/мл	0,077±0,03	0,022±0,002
Общая АОА, отн. ед.	0,43±0,02	0,06±0,04
Витамин А, мкмоль/мл	0,01±0,001	0,022±0,003*
Витамин Е, мкмоль/мл	0,08±0,01	0,3±0,04*
β-Каоотин, мкмоль/мл	0,03±0,0002	0,08±0,01*

*p<0,05; ОДК – оксидиновые конъюгаты; АОА – антиокислительная активность.

массивной и длительной причинной терапии, особенно если лечение происходит на фоне уже имеющегося хронического поражения печени (стеатоз, фиброз, цирроз печени).

Отсутствие побочных эффектов, высокий профиль безопасности обуславливает возможность применения препарата ПМ Сирина как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Список использованной литературы

Байкова И.Е., Никитин И.Г. (2009) Лекарственное поражение печени. РМЖ (Русский медицинский журнал), 1: 4–10.
Буверов А.О. (2009) Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов. Леч. врач, 2: 3–8.
Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2011а) Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения. Новости медицины и фармации, 375: 23–28.
Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2011б) Основные принципы лечения хронических вирусных гепатитов. В кн.: Хронические заболевания печени. Одесса, 109–153 с.
Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2006) Алкогольно-вирусное поражение печени: эффек-

тивность нового комплексного гепатопротектора «ПМ Сирина». Семейна медицина, 2: 44–48.

Ключарева А.А. (2007) Лекарственный гепатит. Медицинские новости, 14: 19–24.
Морозов Ю.А., Кучерявый Ю.А. (2011) Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. 4ТЕ Арт., Москва, 28 с.
Получина Т.Е. (2013) Тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени. Трудный пациент, 4: 8–13.
Трахтенберг І.М., Андрейчин М.А., Копча В.С. (2011) Труднощі диференційної діагностики токсичних і вірусних гепатитів (огляд літератури та власних досліджень). Журн. НАМН України, 4(17): 368–380.
Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В. (2013) Комплексные полифункциональные гепатопротекторы в лечении больных неалкогольной болезнью печени в сочетании с гипертонической болезнью. Практикующий лікар, 1: 64–66.
Широкова Е.Н. (2012) Лекарственные поражения печени. Лекция на Всероссийском Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням. Видеоархив (internist.ruhttp://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_671.html).
Шуба Н.М., Воронова Т.Д. (2009) Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? Укр. ревматол. журн., 1(35): 33–39.
Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. (2011) Case definition and phenotype standardization

in drug-induced liver injury. Clin. Pharmacol. Ther., 89(6): 806–815.

Banks A., Zimmerman H., Isshak K., Harter J.G. (1995) Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases report to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatology. 22(3): 820–870.
Bell L.N., Chalasani N. (2009) Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin. Liver Dis., 29 (4): 337–347.
Bhogaraju A., Nazeer S., Al-Baghdadi Y. et al. (1999) Diclofenac-associated hepatitis. South. Med. J., 92(7): 711–713.
Boelsterli U.A. (2002) Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. Drug Saf., 25(9): 633–648.
Galati G., Tafazzoli S., Sabzevari O. et al. (2002) Idiosyncratic NSAID drug induced oxidative stress. Chem. Biol. Interact., 142(1–2): 25–41.
Hughes B. (2008) Industry concern over EU hepatotoxicity guidance. Nat. Rev. Drug. Discov., 7(9): 719.
Leitner J. M., Graninger W., Thalhammer F. (2010) Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. Infection., 38(1): 3–11.
Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. (2007) Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. Mol. pharm. 4(6): 895–910.
Mengoli M., Parmeggiani D., Mengoli M.C. et al. (2011) Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature. Recenti Prog. Med., 102(6): 253–260.
Navarro V.J., Senior J.R. (2006) Drug-related hepatotoxicity. N. Engl. J. Med., 354(7): 731–739.
Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. (2011) Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. Pharmacoevidemiol. Drug Saf. 20 (4): 416–423.
Rostom A., Goldkind L., Laine L. (2005) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 3(5): 489–498.
Teoh N.C., Farrell G.C. (2003) Hepatotoxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin. Liver Dis., 7(2): 401–413.
Адрес для переписки:
 Звягинцева Татьяна Дмитриевна
 61100, Харьков, ул. Корчагинцев, 58
 Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра гастроэнтерологии
 Получено 17.02.2014

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

ПМ Сирина
 Р.С. № UA/2008/01/01 от 07.07.2009
Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит сухого экстракта плодов расторопши пятнистой (Silybum marianum) 3,5 г; сухого экстракта плодов лимонника китайского (Schizandra chinensis) 200 мг; сухого экстракта листьев артишока посевного (Cynara scolymus) 69 мг; инозитола (витамина В₆) 40 мг; холина битартрата 30 мг; D, L-метионина 20 мг; таурина 20 мг. 3,5 г сухого экстракта расторопши пятнистой эквивалентны 42 мг флаванолигнанов в пересчете на силибинин.
Фармакотерапевтическая группа. Различные препараты, включая комбинации. Код АТС. А05А Х10**. **Фармакологические свойства.** Силибин (основной биофлавоноид силимарина) способен повышать уровень глутатиона, который предохраняет клетки от воздействия свободных радикалов, защищает гепатоциты и эритроциты от воздействия токсичных веществ, стимулирует синтез протеина для ускорения регенерации и образования клеток печени. Лимонник китайский повышает накопление гликогена в печени, оказывает гепатопротекторный эффект, стимулирует регенерацию гепатоцитов. Артишок стимулирует выделение желчи, снижает уровень холестерина в крови, стимулирует регенерацию гепатоцитов. Инозитол способствует выведению жиров из печени, играет значительную роль в синтезе лецитина. Холина битартрат способствует эмульгации холестерина, предотвращая его оседание на стенках сосудов. Аминокислота метионин поддерживает рост тканей и действует как антиоксидант,

способствует поддержанию оптимального состояния печени путем снижения содержания в ней жиров, выступая катализатором холина и инозитола и усиливая их действие. Таурин способствует пищеварению и продукции желчи в печени, расщеплению холестерина; улучшает функцию желчного пузыря путем образования таурохолята из желчных кислот; таурохолят способствует более эффективному выведению холестерина с желчью, необходим для экскреции токсичных химических веществ и продуктов обмена из организма. **Показания.** Хронический гепатит, поражение печени в результате отравления, хронический некалькулезный холецистит, дискинезия желчных путей по гипотоническому, гипокINETическому типу. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Обструктивная непроходимость желчных путей (обтурационная желтуха), острый гепатит, дистрофия печени и острая печеночная недостаточность. Дети в возрасте до 12 лет. **Побочные действия.** Аллергические реакции (гиперемия, сыпь, зуд) или диарея. **Условия хранения.** При комнатной температуре (не выше 25 °С). **Упаковка.** По 15 таблеток в блистере; по 8 блистеров в картонной пачке. **Категория отпуска.** Без рецепта. **Производители.** «Австралийан Фармацевтикалз Манюфакчерерз Пти Лтд», 25 Пикеринг Роуд, Малгрейв, Виктория 3170, Австралия. **Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения.** **Представительство «Австралийан Фармацевтикалз Манюфакчерерз Пти Лтд» в Украине:** **Дистрибьютор «Альба Украина»,** 08300, Киевская обл., Борисполь, ул. Шевченко, 100; тел.: (044) 490-32-71, www.alba.kiev.ua