

# В зоне особого внимания:

## лекарственные поражения печени

Лекарственные средства (ЛС), оказывая терапевтический эффект, могут одновременно вызывать побочные реакции, которые развиваются вследствие передозировки, прямого токсического действия, непереносимости, аллергии и пр. Эти реакции могут иметь системный или местный характер, и среди них значимое место принадлежит поражениям печени

### ПРЯМО И ОПОСРЕДОВАННО

Печень играет ведущую роль в метаболизме и биотрансформации большинства лекарственных веществ. Но они, в свою очередь, могут вызывать острые лекарственные поражения печени (ЛПП). Проявления ЛПП варьируют от бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов до декомпенсированного цирроза печени. В частности, ЛПП являются причиной 2–5% всех госпитализаций по поводу желтухи и 10–20% всех случаев развития молниеносной формы печеночной недостаточности. При этом один и тот же препарат может вызывать разные формы ЛПП.

В настоящее время описаны два механизма ЛПП: прямое гепатотоксическое и идиосинкразическое действие. В первом случае развитие неблагоприятных реакций со стороны печени зависит от величины принятой дозы препарата. При идиосинкразии гепатотоксические реакции прямо не связаны с величиной принятой дозы. В то же время развитие ЛПП происходит только у лиц, обладающих повышенной индивидуальной чувствительностью к данному ЛС.

К группе истинных гепатотоксических препаратов относятся тетрациклин, анаболические стероиды, литохолевая кислота, парацетамол, ацетилсалициловая кислота и пр. Во вторую группу входят ЛС, вызывающие поражения печени за счет развития аллергических реакций по типу гиперчувствительности или повреждения ее клеток токсичными метаболитами, образующимися в процессе биотрансформации препаратов (хлорпромазин). При этом следует отметить, что риск развития ЛПП для препаратов, не метаболизирующихся в печени, довольно низкий.

### ФАКТОРЫ РИСКА

Считается, что в основе идиосинкразических реакций лежит генетическая предрасположенность. Однако для развития ЛПП, по-видимому, необходимо сочетание нескольких факторов риска, включая негенетические, а именно:

- возраст (молодые лица более чувствительны к ацетилсалициловой и вальпроевой кислотам, представители старших возрастных групп — к изониазиду, галотану и парацетамолу);
- пол (у женщин ЛПП чаще развивается вследствие меньшей массы тела и склонности к аутоиммунному гепатиту — при приеме алкоголя, метилдопы, нитрофурантоина);
- способ введения (гепатотоксичность тетрациклина проявляется при парентеральном введении);



- лекарственные взаимодействия (рифампицин потенцирует гепатотоксичность изониазида);
- употребление алкоголя (гепатотоксичность парацетамола и изониазида возрастает при регулярных «возлияниях»);
- наличие исходного поражения печени и сопутствующих заболеваний (например, хронических вирусных гепатитов, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции).

### ПРЕПАРАТЫ, ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ПЕЧЕНЬ

Наиболее часто гепатотоксические эффекты наблюдаются у лиц, вынужденных длительно принимать лекарственные препараты, неблагоприятно воздействующие на печень: статины, некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противовирусные и психотропные препараты, ЛС, используемые для лечения ревматических заболеваний, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты.

В частности, некоторые антибактериальные препараты способны вызывать дозозависимые токсические поражения печени, которые могут возникать как на фоне приема высокой однократной дозы, так и высокой кумулятивной дозы, накапливающейся в организме при длительном применении таких средств. Дозо-



## ЗАЩИТУ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ МОЖНО СРАВНИТЬ С РАБОТОЙ «ПОД ПРИКРЫТИЕМ»

зависимые ЛПП наиболее часто наблюдаются при внутривенном введении высоких доз тетрациклинов, особенно во время беременности или в послеродовом периоде, однако собственная гепатотоксичность в определенной степени характерна и для других групп антибактериальных препаратов. Среди них ведущее место в качестве причин ЛПП принадлежит широко применяемым амоксициллину/клавуланату, флуклоксациллину и противотуберкулезным средствам. В то же время большинство ЛПП, развивающихся при применении антибактериальных средств, носят идиосинкразический характер.

Следует отметить, что практически все НПВС вызывают побочные действия со стороны печени, которые невозможно предсказать заранее. Любопытно, что и самые легкие, и самые тяжелые формы поражения печени могут наблюдаться на фоне приема одного и того же препарата. При этом без проведения рандомизированного исследования с участием большого количества пациентов нельзя однозначно утверждать, что отдельные случаи тяжелых побочных эффектов со стороны печени означают неблагоприятный профиль безопасности того или иного препарата.

Механизмы НПВС-ассоциированного поражения печени по-прежнему остаются не совсем понятными. Селективные НПВС во многих исследованиях оказываются столь же гепатотоксичными, как и неселективные. Отмечаются отдельные вариации по разным препаратам, однако четкой зависимости нет.

### ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

В основе профилактики и лечения ЛПП лежит рациональное использование ЛС, мониторинг возможных побочных эффектов, ограничение дополнительных гепатотоксических влияний, а также применение гепатопротекторов на фоне длительной массивной лекарственной терапии. Среди многочисленных гепатопротекторов, применяемых для лечения лекарственных и токсических поражений печени, протекающих с преобладанием выраженного цитолитического синдрома, наибольшую доказательную базу имеют эссенциальные фосфолипиды.

Эссенциальные (или незаменимые) фосфолипиды — это высокоспециализированные липиды, являющиеся главными компонентами мембран клеток и клеточных структур живых организмов. Термин «незаменимые» означает, что высшие жирные кислоты, входящие в их состав, не вырабатываются в организме человека, но тем не менее необходимы для нормальной жизнедеятельности. Почти за полувековой период, прошедший с момента получения эссенциальных фосфолипидов, они были тщательно изучены в экспериментах *in vitro*, опытах на животных, клинических исследованиях (включая двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования), а также при широком применении в медицинской практике.

Основанием для изучения терапевтического эффекта эссенциальных фосфолипидов при ЛПП послужили исследования, показавшие, что этиловый спирт, лекарственные и другие токсические факторы воздействуют на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов, приводят к развитию окислительного стресса, нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клеток. В целом гепатопротективное действие препаратов данной группы достигается путем непосредственного встраивания молекул эссенциальных фосфолипидов в аналогичный фосфолипидный двойной слой мембран поврежденных гепатоцитов, что приводит к восстановлению его барьерной функции.

При ЛПП препараты эссенциальных фосфолипидов применяются в качестве монотерапии как на фоне отмены потенциально гепатотоксичного вещества, так и в случаях «терапии прикрытия».

### «ПОД ПРИКРЫТИЕМ» ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Защиту печени с помощью эссенциальных фосфолипидов можно сравнить с работой «под прикрытием» — именно они являются агентами, которые контролируют ситуацию «изнутри», восстанавливая имеющиеся поражения и не допуская появления новых. Эссенциальные фосфолипиды выполняют следующие важные функции:

- *восстанавливающая и гепатопротективная.* Необходимо отметить, что дезинтоксикационный потенциал печени определяется, прежде всего, нормальным функционированием клеточных мембран гепатоцитов (клеток печени). Эссенциальные фосфолипиды встраиваются в поврежденные мембраны гепатоцитов, «латают» образовавшиеся в них дефекты и нормализуют их работу. В результате печень продолжает активно выполнять свои многочисленные функции, улучшается липидный и белковый обмен, уменьшается жировая инфильтрация гепатоцитов, а также ускоряется их регенерация;
- *антифибротическая.* Под воздействием ЭФЛ наблюдается достоверное снижение уровня активации звездчатых клеток и продукции проколлагена. Таким образом, происходит торможение фиброгенеза (формирования соединительной ткани).
- *антиоксидантная.* Эссенциальные фосфолипиды, имеющие в своем составе полиненасыщенные жирные кислоты, легко устанавливают связи со свободными радикалами и тем самым становятся для них своеобразной ловушкой, ослабляя их вредное воздействие;
- *транспортная.* Фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференциации клеток, реализующих активность различных ферментных систем. Кроме того, при совместном введении фосфолипиды увеличивают биодоступность питательных веществ.