

Е.Ю. Еремина*

УДК [615.244:616.36-031.3-07-08](045)

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Саранск

ЛЕКАРСТВА И ПЕЧЕНЬ: НЕИЗМЕННЫЙ ТАНДЕМ. Часть 2

Начало читайте в № 2(4)

Резюме

В статье приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени (ЛПП) и ряд клинических наблюдений автора. Указаны факторы риска ЛПП, основные механизмы и клинические варианты поражения печени, а также принципы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, механизмы, клинические варианты, принципы диагностики, лечение.

Abstract

The article is devoted to the up-to-date data of the drug-induced liver diseases (DILD) problem and series of the clinical monitoring accomplished by the author. It contains the DILD risk factors, the main mechanisms and the clinical variants of the liver injuries and the main DILD diagnostics and treatment principles.

Key words: drug-induced liver diseases, mechanisms, clinical variants, diagnostics principles, treatment.

ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛПП

Хронический лекарственный гепатит (ЛГ) развивается при длительном приеме некоторых ЛС, особенно на фоне уже имеющейся печеночной дисфункции. Он напоминает аутоиммунный гепатит, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Это же создает необходимость дифференциального диагноза с аутоиммунным вариантом ЛПП и аутоиммунным гепатитом. Отмена ЛС, предположительно вызвавшего хронический ЛГ, как правило, сопровождается улучшением состояния больного.

Лекарственно-индуцированный холестаз может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех редких случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока». Различают 3 основных механизма развития лекарственно-индуцированного холестаза:

- Обструкция мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков. Может протекать остро и саморазрешаться после отмены ЛС или же принимает затяжное течение, приводя к вторичному билиарному циррозу.
- Нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит).
- Внепеченочная обструкция (лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит).

В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно-индуцированного холестаза, выделяют также воспалительный и застойный холестаз.

В качестве клинических вариантов описаны «фенотиазиновый» и «стероидный» холестаз [15]. Возможность лекарственно-индуцированного онкогенеза печени (раз-

вития аденомы печени, гепатоцеллюлярного рака или ангиосаркомы) оценивается неоднозначно. Описаны случаи, когда прекращение приема триггерных препаратов приводит к обратному развитию новообразований [4, 9].

Диагностика ЛПП

Специфичные методы диагностики ЛПП отсутствуют. Клинические симптомы обычно представлены отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой, субфебрилитетом, диареей, слабостью, слезотечением, кожным зудом, реже – болью в животе, артралгиями, миалгиями, конъюнктивитом, экзантемой, лимфаденопатией. Для диагностики ЛПП имеют значение данные анамнеза: перенесенные заболевания, перечень всех принимаемых ЛС, изучение их состава, фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этого и других ЛС в прошлом, наличие факторов риска ЛПП. Тщательно изучается хронология возникновения ЛПП, регресс клинической симптоматики после отмены лечения, рецидив после повторного применения препарата.

Лекарственную этиологию при отсутствии другой возможной причины всегда следует иметь в виду у пациентов старше 50 лет, у беременных, при применении потенциально гепатотоксичных препаратов, особенно если поражение печени возникает в течение 3 месяцев после начала лечения.

К биохимическим критериям диагностики ЛПП с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) относятся следующие [18]:

- АЛТ: 5-кратное превышение верхней границы нормы и более.

* Контакты. E-mail: eeu61@mail.ru. Телефон: (8342) 47-68-85

- АСТ: 3-кратное превышение верхней границы нормы и более при одновременном 2-кратном повышении концентрации билирубина и более.
- ЩФ: 2-кратное превышение верхней границы нормы и более (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ).

При наличии фоновой патологии печени, сопровождающейся изменением биохимических показателей, верхняя граница нормы заменяется средним значением показателя, определенным до начала лечения препаратом, вызвавшим ЛПП (исключение составляют хронические поражения печени, связанные с метотрексатом, фиброз печени и узловая регенераторная гиперплазия). От него и осуществляется расчет прироста (5-кратный для изолированного повышения АЛТ, 2-кратный – для ЩФ и 2-кратный для прироста билирубина при его сочетании с 3-кратным приростом АЛТ).

Для определения связи ЛС или БАД с ЛПП используются также валидированные критерии Roussel-Uclaf (RUCAM) [6] (таблица).

Лечение ЛПП

Лечение ЛПП у всех категорий пациентов, в т.ч. у беременных, включает отмену ЛС, вызвавшего ЛПП, рекомендации по лечебному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут и назначение ЛС, позволяющих ограничить ЛПП. Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния больного и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением тромбоцитов и ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, протеинограмма, протромбин и др.).

При бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах 3-кратных значений нормы необходимое лечение можно продолжить «под прикрытием» гепатопротекторов в следующих случаях [32]:

- если это жизненно необходимо;

- если при регулярном измерении активность печеночных ферментов превышает верхнюю границу нормы не более чем втрое и не возрастает;
- если у больного отсутствуют клинические симптомы гепатотоксического действия препарата.

Если эти условия не выполняются, прием препарата следует немедленно прекратить. Однако данные критерии не приемлемы для беременных, у которых любое повышение активности печеночных ферментов на фоне проводимой лекарственной терапии требует отмены ЛС.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют рандомизированные данные исследований, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных гепатопатий и исчерпывающе оценить эффективность гепатопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени [2, 4]. Он включает использование гепатопротекторов, к которым относятся эссенциальные фосфолипиды, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), производные аминокислот (S-аденозил-L-метионин, метаболиты цикла синтеза мочевины) и растительные препараты, содержащие биофлавоноиды. К патогенетическим средствам, применяемым для лечения ЛПП, также относятся препараты дезинтоксикационной терапии, глюкокортикоиды, тиопозитины, пентоксифиллин и витамины.

При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени показаны энтеросорбция и плазмаферез. Проводится дезинтоксикация — внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы (при отсутствии отека головного мозга), полиионных растворов Рингера, Рингер-лактата, квартасоли, препаратов на основе гидролизатов крахмала, янтарной кислоты. В ряде случаев показано введение L-орнитина, 5–10% раствора альбумина с дезинтоксикационной целью, поскольку альбумин обладает высокой связывающей способностью [4].

Медикаментозная терапия ЛПП у беременных не имеет каких-либо особенностей и представлена глюкокортикоидами (по показаниям преднизолон в дозе

Оценка вероятности связи приема ЛС с поражениями печени по критерию Roussel-Uclaf (RUCAM)

Показатель	Балл
Время начала ЛПП (момент клинической или лабораторной манифестации)	0–2
Длительность ЛПП	-2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение ЛС	-2–3
Исключение ЛПП, не связанного с ЛС	-3–2
Вероятность связи ЛПП с ЛС	0–2
Применение других препаратов	0–3

Примечание. Связь ЛС с поражением печени оценивается как высоко вероятная при сумме баллов более 8, как вероятная при сумме баллов 6–8, как возможная – 3–5, маловероятная – 1–2 балла.



до 30 мг/сут или метилпреднизолон до 24 мг/сут) и гепатопротекторами, не оказывающими холестатического и провоспалительного эффекта. К таким ЛС относятся препараты УДХК, силибинин-содержащие гепатопротекторы (препараты расторопши пятнистой, солянки холмовой), S-аденозил-L-метионин и ограниченно – эссенциальные фосфолипиды, назначаемые с ограничениями по срокам беременности, согласно инструкции производителя, при обязательном условии отсутствия выраженного холестаза и активного воспаления в печени. Глюкокортикоиды показаны всем категориям пациентов при среднетяжелых и тяжелых ЛПП, в т.ч. развитии энцефалопатии, но при отсутствии сопутствующей инфекции, сахарного диабета, желудочно-кишечного кровотечения. При высокой активности процесса, когда уровень трансаминаз превышает норму в 5–10 раз и более, отмечается выраженная гипербилирубинемия, лечение начинается с внутривенного введения глюкокортикоидов, которое продолжается 3–5 дней. В последующем переходят на пероральный прием глюкокортикоидов.

Предполагаемый механизм гепатопротекторного действия S-аденозил-L-метионина заключается в повышении синтеза и запасов глутатиона в печени. Глутатион является одной из ферментных систем печеночного метаболизма ЛС, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов ЛС. Поэтому прием S-аденозил-L-метионина для лечения ЛПП, на наш взгляд, наиболее целесообразен лишь в 3 случаях: при ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, при первичном или вторичном дефиците глутатиона в организме и, возможно, профилактически при необходимости продолжения приема триггерного ЛС. Для лечения ЛПП предпочтение следует отдавать парентеральным формам эссенциальных фосфолипидов, т.к. при приеме внутрь их биодоступность снижается [4].

Наиболее распространенной группой ЛС, применяемых для лечения больных с ЛПП, являются препараты УДХК, обладающие цитопротекторным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектом. Препараты УДХК положительно влияют на показатели цитолиза и холестаза, а также уменьшают

выраженность стеатоза печени. Благодаря многообразию позитивных механизмов действия, препараты УДХК могут ускорить процесс разрешения ЛПП любого типа. Они применяются при всех клинических формах ЛПП и особенно эффективны при наличии холестаза. Назначение препаратов УДХК оправдано в качестве гепатопротекторов «прикрытия» при продолжающемся приеме ЛС. Эффективность УДХК подтверждена обширной доказательной базой со степенью доказательности А–В. Препараты УДХК могут комбинироваться с любыми другими гепатопротекторами и глюкокортикоидами. При ЛПП препараты УДХК применяются в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки в 1–3 приема длительно (3–6 месяцев и более). К недостаткам препаратов УДХК могут быть отнесены отсутствие парентеральной формы и возможность преходящего послабления стула при больших суточных дозах [1].

При адекватном лечении больных с ЛПП нормализация печеночных проб и гистологических изменений наступает, как правило, в течение нескольких недель или месяцев. В очень редких случаях отмечается персистенция повышенного уровня печеночных ферментов спустя годы, что трактуется как хронический ЛГ. Это требует пролонгированной гепатопротекции, для которой используются сменяющие друг друга индивидуально подобранные курсы лечения гепатопротекторами (УДХК, S-аденозил-L-метионин, эссенциальные фосфолипиды, препараты силибинина и др.).

Прогноз при ЛПП

Неблагоприятный прогноз при ЛПП ассоциирован с острым гепатоцеллюлярным поражением и выраженной желтухой, при которых летальность составляет до 12%. Острая печеночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин при выраженной гипербилирубинемии и цитолитическом варианте ЛПП. При развитии фульминантной печеночной недостаточности летальность составляет 30–50% [4]. В общей популяции лиц летальность или потребность в трансплантации печени при тяжелом ЛПП, при котором концентрация билирубина в отсутствие обструкции, а также уровень активности АЛТ превышают верхнюю границу нормы в 2 раза и более, составляет 2,4–14,3% в зависимости от вида ЛС [12].

В доступной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных. Собственные клинические наблюдения за беременными с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражений печени и клинической симптоматикой. В частности, у беременных отмечается значительно большая выраженность изменений результатов лабораторных тестов при менее выраженной клинической симптоматике.

Клиника, которая у беременных чаще всего манифестирует желтухой, появляется уже при значительных изменениях функциональных проб печени, когда складываются условия для развития тяжелых осложнений беременности, таких как острый жировой гепатоз беременных и др.

Безусловно, проблема ЛПП и других проявлений нежелательных реакций медикаментозной терапии должна широко обсуждаться на разных уровнях, в т.ч. с позиций оптимизации взаимодействия врача, пациента и аптечного работника. В рамках же данной статьи хотелось бы отметить, что при назначении медикаментозной терапии, особенно длительной, при применении нескольких ЛС, препаратов, потенциально способных вызвать ЛПП, для обеспечения безопасности следует периодически оценивать состояние печеночной функции, уделяя особое внимание биохимическим критериям ЛПП. Срок наблюдения должен охватывать все время приема препарата и латентный период его возможного отсроченного эффекта. При этом кратность исследования активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций устанавливается индивидуально. Особое значение имеет разъяснительная работа с доступной подачей информации о схемах применения ЛС и необходимости неукоснительного соблюдения дозировок и прочих указаний по приему ЛС.

А

Список литературы

1. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М., 2011. 28 с.
2. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. 2005. Т. 4, № 1. С. 2–20.
3. Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М., 2007. С. 416–420.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999.
5. Adukauskienė D., Dockienė I., Naginiene R. et al. Acute liver failure in Lithuania // Medicina (Kaunas, Lithuania). 2008. Vol. 44, № 7. P. 536–40.
6. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clinical pharmacology and therapeutics. 2011. Vol. 89, № 6. P. 806–15.
7. Andrade R.J., Agundez J.A., Lucena M.I. et al. Pharmacogenomics in drug induced liver injury // Curr. Drug Metab. 2009. Vol. 10, № 9. P. 956–70.
8. Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A. et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // Hepatology. 2004. Vol. 39, № 6. P. 1603–12.
9. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // Gastroenterology. 2005. № 129. P. 512–521.
10. Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury // J. Hepatol. 2006. № 44. P. 1581–1588.
11. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden // Scandinavian journal of gastroenterology. 2005. Vol. 40, № 9. P. 1095–101.
12. Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 42, № 2. P. 481–9.
13. Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics // Curr. Opin. Pediatr. 2002. № 14. P. 601–7.
14. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // Alimentary pharmacology & therapeutics. 2007. Vol. 25, № 10. P. 1135–51.
15. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced cholestasis // Semin. Gastrointest. Dis. 2001. № 122. P. 113–24.
16. Day C.P. NASH-related liver failure: one hit too many? // The American journal of gastroenterology. 2002. Vol. 97, № 8. P. 1872–4.
17. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. 2002. № 22. P. 185–94.
18. International Consensus Meeting Criteria of drug-induced liver disorders // J. Hepatol. 1990. № 11. P. 272–276.
19. Kaplowitz N. Drug induced hepatitis. In: Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Eds. M. Diel, N. Hayashi, M.P. Manns, T. Samerbruth. Dordrecht: Springer, 2007. P. 32–42.
20. Larrey D. Drug-induced liver disease // J. Hepatol. 2000. Vol. 32 (suppl. 1). P. 77–88.
21. Lewis J.H. Drug-induced liver disease // Med. Clin. North Am. 2000. Vol. 84. P. 1275–311.
22. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease // Clin. Liver Dis. 2002. Vol. 6. P. 467–86.
23. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex // Hepatology. 2009. Vol. 49, № 6. P. 2001–9.
24. Lucena M.I., Andrade R.J., Martinez C. et al. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury // Hepatology. 2008. Vol. 48, № 2. P. 588–96.
25. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // Hepatology. 2010. Vol. 52, № 1. P. 303–12.
26. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H. et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis // Journal of hepatology. 2011. Feb 19.
27. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors // Molecular pharmaceuticals. 2007. Vol. 4, № 6. P. 895–910.
28. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // Annals of internal medicine. 2002. Vol. 137, № 12. P. 947–54.
29. Teschke R., Schmidt-Taenzer W., Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? // Pharmacoepidemiology and drug safety. 2011. Vol. 20, № 6. P. 567–82.
30. Thimm M., Friedman L.S. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // Clin. Liver Dis. 2003. Vol. 7, № 2. P. 381–99.
31. Wu S.S., Chao C.S., Vargas J.H. et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers // Transplantation. 2007. Vol. 84, № 2. P. 173–9.
32. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease // Clin. Liver Dis. 2000. Vol. 4, № 1. P. 73–96.