УДК 615.065:616.36-008-03-07-08
doi: 10.33149/vkp.2020.01.10

Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, частота, классификация, патогенез, лечение, урсодезоксихолевая кислота

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). К ним относят рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, включая растительные препараты, и обширный перечень других органических и неорганических веществ, которые употребили случайно или намеренно; они могут находиться в окружающей среде, на рабочем месте или дома. К ксенобиотикам относят пестициды, гербициды, вещества растительного, грибкового или микробного происхождения, каждое из которых может обладать токсическими и/или канцерогенными свойствами. При лекарственном поражении печени (ЛПП) токсическое воздействие оказывают лекарственные препараты, которые используются в медицинской практике или применяются больными с диетической целью, а также наркотики, вызывающие зависимость [16, 19].

ЛПП — это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой [15]. Острые медикаментозные поражения печени могут быть спровоцированы большим количеством препаратов (около 1 тыс.), примерно 200 из которых являются потенциально гепатотоксичными [17]. Хронические медикаментозные поражения печени развиваются значительно реже. В целом лекарственные средства являются причиной почти 40% всех случаев гепатита и 25% случаев фульминантной печеночной 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 [18]. Ежегодно более 1 млн человек страдает от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. больных от них умирают [2, 13].

ЛПП — это одна из основных причин трансплантации печени в Европе и США и 7,4% причин всех смертей от побочных реакций [1].

К факторам, повышающим риск ЛПП, относят дозу и длительность приема лекарственного средства, возраст и пол больного, сопутствующие нарушения обмена веществ и заболевания печени, генетическую предрасположенность, параллельный прием других медикаментов [16].

Безусловно, риск ЛПП зависит не только от указанных выше факторов пациента, но и от особенностей препарата и прочих факторов (рис. 1).

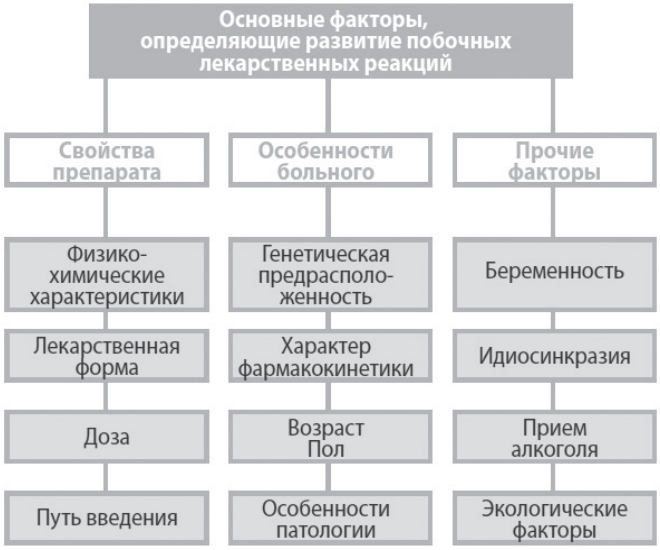

Рис. 1. Основные факторы, определяющие риск ЛПП (по Т. Е. Полуниной с соавт., 2009 [9]).

Обращаем внимание, что растительные препараты, вопреки мнению об их безопасности, могут быть гепатотоксичными. Описаны случаи развития ЛПП при применении чистотела большого, солодки, александрийского листа, дубровника, окопника, мяты болотной, шлемника, алкалоидов пирролизидина, китайских трав Jin Bu Huan и Ma-Huang, китайских, индийских и тайских препаратов растительного происхождения для снижения массы тела и «очищения» организма, некоторых биологически активных добавок [5].

Для понимания патогенеза ЛПП необходимо пояснить механизмы метаболизма лекарственных средств. Традиционно преобразование исходной молекулы препарата до нетоксичных метаболитов происходит в две фазы. В I фазу непосредственно

изменяется исходная структура препарата: как правило, к гидроксильной группе присоединяется атом кислорода. Во II фазу формируются ковалентные связи между препаратом и полярными лигандами. В случае формирования токсичных метаболитов они могут накапливаться в гепатоцитах и превышать порог токсичности, что приводит далее к повреждению клеток (рис. 2). Некоторые авторы выделяют также III фазу — выведение метаболитов с желчью и мочой [2, 16].

Рис. 2. Центральная роль токсических метаболитов в медикаментозном поражении печени (по Ю. Р. Шиффу с соавт., 2011 [16]).

Метаболизм препаратов в I фазу происходит под действием большого количества ферментов, которые объединяются с системой цитохрома P450 (CYP). Принципиально важных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, относительно немного, их относят к трем генетическим семействам, которые обозначают CYP1, CYP2, CYP3.

В состав каждого семейства P450 входят подсемейства, их обозначают прописными буквами. К каждому подсемейству относится множество ферментов, которые обозначают арабскими цифрами.

Что касается ферментов II фазы, которые принимают участие в процессе формирования и выведения метаболитов, то лучше всего изучены уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза и сульфотрансфераза.

Пути реализации поражения печеночной ткани включают как прямое дозозависимое токсическое действие («предсказуемое»), так и независимую от дозы идиосинкразию к лекарственному препарату («непредсказуемое») [1, 2, 11, 12].

Выделяют 4 основных механизма патологического действия лекарственных средств на печень [5]:

- прямое токсическое действие на гепатоциты;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- иммуноаллергические поражения печени;
- идиосинкразию.

Проникновение лекарств в гепатоцит зависит от липофильности медикаментов. Способность растворяться в жирах является важнейшим фактором, который необходимо учитывать при назначении медикаментов, т. к. он оказывает большое влияние на попадание медикамента в системную циркуляцию и проникновение в энтероцит. Лекарства с незначительной липофильностью плохо абсорбируются и экскретируются с каловыми массами, а в комплексе с протеином, обычно альбумином, обладают высокой проницаемостью в различные ткани. Практически все лекарственные препараты, назначенные *per os*, попадают в печень. Степень печеночной экскреции медикаментов зависит от печеночного кровотока и активности метаболитов лекарственных энзимов. В печеночных синусоидах белки, связанные ферментами как полярные компоненты, диффундируют к эндотелиальному ретикулуму и через пространство Диссе поступают в гепатоциты.

Некоторые водорастворимые молекулы возвращаются к синусоидам, другие проникают в билиарные канальцы [9].

На рис. 3 представлен пример лекарственного повреждения печени.

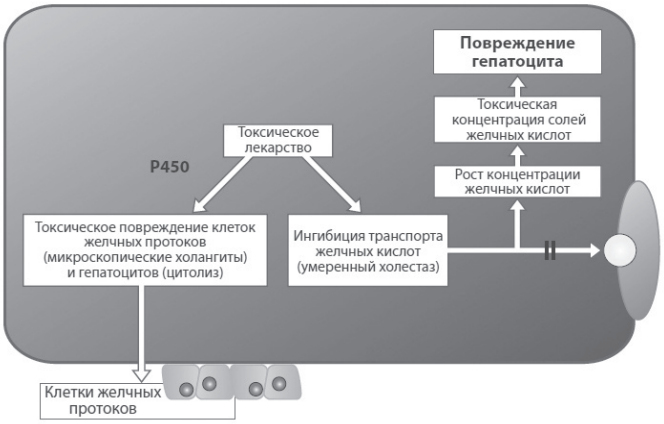

Рис. 3. Механизм холестаза (по В. М. Фролову с соавт., 1994 [14]).

Токсическое лекарственное средство блокирует транспорт желчных кислот, повреждает клетки желчных протоков и гепатоцитов, вызывая легкий холестаз. Аккумуляция желчных кислот усиливает повреждающее действие за счет возникновения смешанной реакции, включающей холестаз и цитолиз. Особенностью лекарственного холестаза является микроскопический холангит, проявляющийся поражением клеток мелких желчных ходов [9].

Лекарственно индуцированный холестаз развивается с участием трех механизмов [5]:

- обструкция мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков (может протекать остро и разрешаться самостоятельно после отмены препарата или принимать затяжное течение, приводить к вторичному билиарному циррозу печени);
- нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит);
- внепеченочная обструкция (склерозирующий холангит).

Лекарственно индуцированный холестаз может носить воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин) характер.

Иммуноаллергические ЛПП развиваются за счет реакций гиперчувствительности замедленного типа на лекарственное средство. Характерны гранулематозное поражение печени и системные проявления. Процесс может приобрести аутоиммунный характер с появлением антинуклеарных и антимикросомальных антител. Однако, в отличие от истинного аутоиммунного гепатита, при лекарственно индуцированном варианте процесс прекращается после отмены вызвавшего его препарата.

Важно также знать, что ЛПП делят на поражения с преобладанием цитолиза (некроз зоны 3 печеночной дольки, стеатогепатит, острый гепатит, аллергические реакции, фиброз), холестаза (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, дуктулярный холестаз и сладж-синдром), сосудистых реакций (расширение печеночных синусоидов, пелиоз, венооклюзионная болезнь) и неопластической трансформации (гепатоцеллюлярная аденома).

Прямое гепатотоксическое действие лекарственных препаратов является дозозависимым, предсказуемым, следовательно, в ряде случаев возможна профилактика ЛПП. Прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому (гепатоцеллюлярному, паренхиматозному), холестатическому или смешанному варианту (табл. 1).

Цитолитическим эффектом обладают НПВП, противоаритмические средства, статины, цитостатики, антибактериальные препараты (особо следует выделить противотуберкулезные средства). Холестатический эффект оказывают пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, цефтриаксон, фибраты, противосудорожные препараты, антидепрессанты. Смешанные варианты прямых гепатотоксических реакций наблюдаются при применении НПВП, ацетилсалициловой кислоты, никотиновой кислоты, аминосалицилатов, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, вальпроевой кислоты и противоопухолевых средств [5].

Наиболее часто диагностируемым клиническим вариантом ЛПП является лекарственный гепатит. Выделяют пять форм гепатита, индуцированного приемом фармакологических средств [5]:

- лекарственный гепатит с изолированным повышением уровня трансаминаз (противотуберкулезные препараты, метилдопа, амиодарон, статины);
- острый гепатит с желтухой;
- псевдохирургическая форма острого гепатита: боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь (цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты);
- тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью;
- хронический лекарственный гепатит.

Клиническая картина ЛПП неспецифична: пациентов беспокоят общая слабость, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота, кожный зуд, диарея, субфебрилитет, реже боли в животе, боль в суставах и/ или мышцах, экзантема, лимфоаденопатия и др. [19]. В настоящее время для диагностики ЛПП рекомендуется пользоваться следующим практическим алгоритмом (табл. 2).

Таблица 2. Практический алгоритм распознавания и предотвращения ЛПП (по V. J. Navarro et al., 2017 [24])

Шаг 1. Не игнорировать симптомы. В случае использования лекарственных препаратов не игнорировать даже незначительные симптомы, которые могут навести на мысль о возможной гепатотоксичности: тошнота, анорексия, усталость, недомогание и дискомфорт в правом квадранте живота, также зуд и желтуха.
Шаг 2. Тщательно изучить анамнез. Установить детальный анамнез использования назначенных и не назначенных (продаваемых без рецепта) фито- и других лекарственных препаратов с указанием времени начала приема и использованной дозы.
Шаг 3. Отменить прием препарата, предположительно являющегося причиной гепатотоксичности. Прекратить прием препарата, который возможно спровоцировал реакцию гепатотоксичности, особенно в случаях возникновения клинических симптомов или появления отклонений в функциональных тестах (например, увеличение уровня билирубина или рост протромбинового времени).
Шаг 4. Обратить внимание на следующую закономерность. Желтуха как проявление ЛПП свидетельствует о серьезном и потенциально фатальном поражении печени, что требует немедленной консультации специалиста в этой области.

Таблица 1. Классификация ЛПП (по Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993 [6])

Прямые гепатотоксические реакции	АлАТ	ЩФ	АлАТ/ЩФ	Лекарственные средства
Гепатоцеллюлярные	>2	Норма	>5	Амиодарон, НПВП, метотрексат, изониазид, омепразол, статины, лозартан, амоксициллин/клавулановая кислота
Холестатические	Норма	>2	<2	Анаболические стероиды, клопидогрел, пероральные контрацептивы, эритромицин, амоксициллин/клавулановая кислота
Смешанные	<2	<2	2–5	Амитриптилин, азатиоприн, верапамил, сульфаниламиды, фенобарбитал, каптоприл

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Необходимость точного этиологического диагноза объясняется большим диапазоном взаимоисключающих мероприятий при желтухах различного происхождения. Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации больного для выяснения причины желтухи.

Лекарственно индуцированный аутоиммунный гепатит обычно развивается через 2–4 недели лечения НПВП, антитиреоидными, противосудорожными препаратами, хинидином. Проявления варьируют от умеренно активного до высокоактивного острого гепатита с желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией, гемолизом. Клиническим вариантом иммуноаллергического поражения печени является DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophil and Systemic Symptoms), который проявляется лихорадкой, экзантемой, эозинофилией, наличием атипичных лейкоцитов, лимфоаденопатией и гепатитом. DRESS-синдром чаще развивается при приеме аллопуринола, противосудорожных средств, содержащих в структуре молекулы ароматическое кольцо (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) [4].

Важно проанализировать анамнез и установить связь заболевания печени с применением лекарственного препарата. Для этого используют критерии Roussel-Uclaf (RUCAM) (табл. 3).

Таблица 3. Критерии Roussel-Uclaf (RUCAM) определения связи лекарственного препарата/биологически активной добавки с повреждением печени

Показатель	Баллы
Время начала ЛПП (момент выявления лабораторного феномена или клинического проявления)	0–2
Длительность ЛПП	–2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение лекарственного средства	–2–3
Исключение не связанного с лекарственным средством ЛПП	–3–2
Вероятность связи ЛПП с лекарственным средством	0–2
Применение других препаратов	0–3
Время начала ЛПП и его длительность варьируют, находясь в зависимости от характера внутрипеченочного поражения: гепатоцеллюлярное vs холестатическое/смешанное. В последнем случае сроки увеличиваются. Диапазон результирующей суммы от -8 до 14. Окончательный результат распределяется в 5 категорий, описывающих вероятность связи лекарственного средства с поражением печени: 1) связь высоко вероятна (>8 баллов); 2) связь вероятна (6-8 баллов); 3) связь возможна (3-5); 4) связь маловероятна (1-2); 5) связь исключена (<0).	

Биохимические критерии диагностики ЛПП (уровень доказательности 2b) [19]:

- АлАТ ⩾5 норм (верхней границы нормы);
- АлАТ ⩾5 норм при одновременном повышении уровня билирубина ⩾2 верхних границ нормы;
- ЩФ ⩾2 норм (особенно при параллельном возрастании концентрации γ-глутамилтранспептидазы и отсутствии патологии костей, способной спровоцировать повышение ЩФ).

При наличии сопутствующего заболевания печени, которое может сопровождаться изменением биохимических показателей, верхнюю границу нормы заменяют средним значением показателя до начала приема препарата, вызвавшего ЛПП. От этого уровня и определяют степень прироста уровня АлАТ, ЩФ, билирубина. Исключение составляют поражения печени, связанные с метотрексатом (фиброз и узловая гиперрегенераторная гиперплазия).

Гистологические изменения печени при ЛПП разнообразны и зависят от клинико-морфологического варианта ЛПП [15].

Основные принципы лечения ЛПП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные принципы лечения ЛПП (по В. Т. Ивашкину с соавт., 2016 [6]).

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	Обосновано при реакциях гиперчувствительности
Профилактика истощения глутатиона	Адеметионин
Воздействие на цитохром P450, митохондриальную дисфункцию, цитокины (TNF-α)	УДХК, силимарин, глицирризиновая кислота
Трансплантация печени	В тяжелых случаях при прогрессирующей печеночной недостаточности

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

- препарат жизненно необходим и нет возможности его заменить;
- повышение уровня трансаминаз ⩽3 норм;
- при динамическом наблюдении не происходит дальнейшего повышения уровня трансаминаз;

- отсутствие клинических проявлений ЛПП;
- отсутствие беременности (при беременности отмена препарата обязательна).

Применение антидотов возможно редко (табл.4).

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

Глюкокортикоиды показаны всем пациентам с иммуноопосредованными ЛПП, а также при среднетяжелых и тяжелых ЛПП любого патогенеза. 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 кортикостероиды вводят вначале парентерально на протяжении нескольких дней, затем назначают пероральное применение.

Патогенетически обоснованным является также назначение гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), силимарин, адеметионин, L-орнитин-L-спартат, эссенциальные фосфолипиды), инфузионной терапии, тиопоэтинов, 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 приема препарата, вызвавшего ЛПП.

Доказательных исследований, подтверждающих эффективность адеметионина при ЛПП, не проведено. Целесообразность назначения этого препарата при ЛПП, которое сопровождается цитолизом и холестазом, определяется опытом отдельных клиник и специалистов. Пероральная форма адеметионина имеет низкую биодоступность, поэтому при принятии решения о назначении данного лекарственного средства следует предполагать только его парентеральное введение в дозе ⩾800 мг/сут с целью достижения насыщающей концентрации в тканях с последующим переходом на пероральное применение в дозе 1600 мг/сут. На наш взгляд, перспективной является сублингвальная форма адеметионина, но ее эффективность и безопасность, в т. ч. при ЛПП, требует дальнейших исследований. Силимарин/силибинин имеет доказательную базу в отношении лечения ЛПП. Оригинальный силибинин высокоэффективен при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, индуцированной воздействием гепатотоксичных лекарственных средств. Установлено, что активность глутамат-пируваттрансаминазы 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 дни [10]. Значительная эффективность оригинального силибинина при лекарственных гепатитах, в т. ч. связанных с приемом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании [29], а также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [26].

Назначение L-орнитин-L-аспартата показано при печеночной недостаточности, энцефалопатии [20]. 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 гепатитами алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо [23]. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза [7]. На наш взгляд, препараты эссенциальных фосфолипидов могут назначаться при стеатозе печени, неактивном стеатогепатите, которые развились вследствие токсического поражения печени.

Универсальным гепатопротектором при ЛПП, который показан при любом патогенетическом варианте развития рассматриваемого состояния, является УДХК (табл. 5).

Таблица 5. Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития (по Е. Ю. Ереминой, 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	+	+	—	—	—	+

Выделенная более ста лет назад УДХК стала применяться в практической медицине с середины 70-х годов XX века после описания ее способности десатурации желчи и растворения холестериновых камней. По мере накопления клинического опыта доказаны другие положительные эффекты УДХК на внутрипеченочную циркуляцию желчи, метаболизм гепатоцитов и слизистую оболочку верхней половины пищеварительного тракта, что значительно расширило показания к ее применению (табл. 6).

Таблица 6. Механизмы действия УДХК (по И. Н. Григорьевой, 2012 [3]).

Литолитический эффект: – снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней.
Антихолестатический эффект: – подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+}-зависимой α-протеинкиназы, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот.
Холеретический эффект: – индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; – вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации кальций-зависимой α-протеинкиназы (приводит к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот).
Цитопротекторный эффект: – встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с ее стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам.
Дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов: – стимуляция митоза и регенерации гепатоцитов после резекции печени у экспериментальных животных; – торможение пролиферации клеток гепатомы у человека.
Модуляция апоптоза: – снижение концентрации Ca^{2+} в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, в свою очередь блокирующего 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.
Иммуномодулирующий эффект: – 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).
Противовоспалительный эффект: – 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.
Антитоксический эффект в отношении ЦНС и печени: – торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов (в экспериментах на животных); – мобилизация транспортных систем нейронов ЦНС, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; – нейропротекторное действие; – индукция CYP3A4 в печени.
Гипохолестеринемический эффект: – снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь.
Противоопухолевый эффект: – предотвращение специфичных 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.

В настоящее время УДХК используется при желчнокаменной болезни, холестатических заболеваниях печени, вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитах, неалкогольном стеатогепатите, холестерозе желчного пузыря, рефлюкс-гастритах и других состояниях. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая кислоты. Из них в кишечнике в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования под влиянием кишечной микрофлоры образуются дезоксихолевая и литохолевая кислоты (вторичные желчные кислоты). УДХК — третичная гидрофильная желчная кислота, которая образуется из хенодезоксихолевой кислоты. УДХК составляет не более 5% от общего пула желчных кислот, содержащихся в желчи. Гидрофобные свойства желчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: холевая кислота → УДХК → хенодезоксихолевая кислота → дезоксихолевая кислота → литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности желчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны. Это свойство позволяет им проникать в липидные слои,

в том числе в клеточные мембраны и мембраны митохондрий, провоцируя нарушение их функции и гибель [3]. 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 желчные кислоты и составляет около половины пула желчных кислот в желчи. 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 оксидазных 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 [15]. При хронических ЛПП важен антифибротический эффект УДХК. Он является дозозависимым и обусловлен уменьшением количества рецепторов к трансформирующему фактору роста β1 (TGF-β1), причем за счет снижения их синтеза. На фоне приема УДХК зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звездчатых клетках. Как известно, TGF-β1 высвобождается поврежденными гепатоцитами и является основным активатором звездчатых клеток — ключевых клеток в процессе фиброгенеза. Их активация осуществляется путем связывания TGF-β1 рецепторами, находящимися на поверхности звездчатых клеток. Кроме того, под действием УДХК усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ — ингибиторов процесса активации клеток. Все это ведет к существенному замедлению процесса фиброгенеза в печени [15]. Разнообразные механизмы действия УДХК позволяют использовать ее при всех формах ЛПП, особенно протекающих с холестазом.

Эффективность УДХК при ЛПП продемонстрирована в ряде доказательных исследований. Назначение препарата больным сахарным диабетом, получавшим флуклоксациллин по поводу инфицированных язв диабетической стопы, способствовало нормализации уровня билирубина сыворотки крови на 16–21-й день [27]. Показана эффективность УДХК при холестазе, связанном с приемом амиодарона [28]. С помощью УДХК удается достичь разрешения холестаза, вызванного фенотиазином/прохлорперазином [25], иммунодепрессантами, назначенными после трансплантации сердца [22], анаболическими стероидами [21].

УДХК может применяться для профилактики ЛПП при назначении гепатотоксических препаратов, в частности метотрексата.

Показано, что УДХК предотвращает некроз гепатоцитов и воспаление [30].

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

При оценке прогноза для жизни используют правило «Hy's Law»: сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (уровень АлАТ >3 норм) и желтухи (уровень билирубина >3 норм) ассоциировано с плохим прогнозом — летальность >10% [6]. Острая печеночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин. При фульминантной печеночной недостаточности вследствие ЛПП летальность достигает 30–50%.

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

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта и клинического фармаколога Б. Е. Вотчала: «Лозунгом клинической фармакологии должно быть: «Поменьше лекарств — только самые необходимые», а не «Что бы еще дать больному?» ... Лечить надо тогда, когда нельзя не лечить» [8].

Література:

1. Бабак О. Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов. *Здоров'я України*. 2012. № 2. С. 32–35.
2. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: Здоровье Украины, 2011. 576 с.
3. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. Москва: Медпрактика-М, 2012. 152 с.
4. Джоши Д., Кин Д., Бринд Э. Наглядная гепатология. Пер. с англ. Ю. О. Шульпековой под ред. Ч. С. Павлова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.
5. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 1. С. 16–23.
6. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Москва: Медпресс-информ, 2016. 176 с.
7. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие для врачей. Москва: Форте Принт, 2012. 36 с.
8. Мудрые мысли о медицине и врачевании. Автор композиции Я. С. Циммерман. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.

9. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача. Москва: Авторская Академия, 2009. 354 с.
10. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь: Збруч, 1995. 272 с.
11. Скрипник І. М., Мельник Т. В., Потяженко М. М. Клінічна гепатологія: навч. посібн. Полтава: Дивосвіт, 2007. 424 с.
12. Скрыпник И. Н. Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины. *Здоров'я України*. 2009. № 7. С. 36–37.
13. Ушкалова Е. А., Коровякова Э. А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Леч. врач*. 2012. № 2. С. 84–88.
14. Фролов В. М., Романюк Б. П., Петруня А. М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. 106 с.
15. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей. Москва: Форте Принт, 2012. 40 с.
16. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина, Д. Т. Абдурахмановой, Э. З. Бурневича. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
17. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases. *Pathol. Biol*. 1999. Vol. 47. P. 928–937.
18. Denk H. Drug-induced liver injury. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 2002. Vol. 86. P. 120–125.
19. Dooley J. S., Lok A. S. F., Burroughs A. K., Heathcote E. J. Sherlock's Diseases of the liver and biliary system. 12th ed. New Delhi: WILEY-BLACKWELL, 2011. 771 p.
20. Grüngreiff K., Lambert-Baumann J. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten. *Med. Welt*. 2001. Vol. 52. P. 219–226.
21. Habscheid W., Abele U., Dahm H. H. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1999. Vol. 124, No 36. P. 1029–1032.
22. Kallinowski B., Theilmann L., Zimmermann R. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation*. 1991. Vol. 51, No 5. P. 1128–1129.
23. Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2003. Vol. 27, No 11. P. 1765–1772.
24. Navarro V. J., Khan I., Björnsson E. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017. Vol. 65, No 1. P. 363–373.
25. O'Brien C. B., Shields D. S., Saul S. H., Reddy K. R. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am. J. Gastroenterol*. 1996. Vol. 91, No 7. P. 1456–1457.
26. Palasciano G., Portincasa P., Palmieri V. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research*. 1994. Vol. 55, No 5. P. 537–545.
27. Piotrowicz A., Polkey M., Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J. Hepatol*. 1995. Vol. 22, No 1. P. 119–120.
28. Reshef R., Cohen I., Shiller M. Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? *J. Clin. Gastroenterol*. 1994. Vol. 18, No 2. P. 177–178.
29. Saba P., Galeon F., Salvadorini F. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz. Med. Ital*. 1976. No 135. P. 236–251.
30. Uraz S., Tahan V., Aygun C. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexateinduced liver toxicity. *Dig. Dis. Sci*. 2008. Vol. 53, No 4. P. 1071–1077.

УДК 615.065:616.36-008-03-07-08
doi: 10.33149/vkp.2020.01.10

RU Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, частота, классификация, патогенез, лечение, урсодезоксихолевая кислота

В статье приведены данные о классификации, патогенезе, клинике, диагностике и дифференцированной тактике лечения, практический алгоритм распознавания и предотвращения развития лекарственных поражений печени. Проанализирован патогенез лекарственных поражений печени, для понимания которого объяснены механизмы метаболизма лекарственных средств, описаны фазы этого метаболизма. Выделены четыре основных механизма патологического действия лекарственных средств на печень: прямое токсическое действие на гепатоциты; токсическое действие метаболитов лекарственных средств; иммуноаллергические поражения печени; идиосинкразия. Особое внимание уделено патогенезу лекарственно-индуцированного холестаза. Прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому (гепатоцеллюлярному, паренхиматозному), холестатическому или смешанному варианту. Наиболее часто диагностируемым клиническим вариантом лекарственных поражений печени является лекарственный гепатит. Выделяют пять форм гепатита, индуцированного приемом фармакологических средств: лекарственный гепатит с изолированным повышением уровня трансаминаз (противотуберкулезные препараты, метилдопа, амиодарон, статины); острый гепатит с желтухой; псевдохирургическая форма острого гепатита: боли в животе,

лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь (цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты); тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью; хронический лекарственный гепатит. Представлены международные критерии диагностики, основные данные о морфологических изменениях печени. Изложено объяснение действия урсодезоксихолевой кислоты, которая обладает литолитическим, антихолестатическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антитоксическим, гипохолестеринемическим действием, а также модулирует апоптоз, оказывает дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов.

УДК 615.065:616.36-008-03-07-08
doi: 10.33149/vkp.2020.01.10

UA Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування

Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарські ураження печінки, частота, класифікація, патогенез, лікування, урсодезоксихолева кислота

У статті наведені дані про класифікацію, патогенез, клініку, діагностику та диференційовану тактику лікування, практичний алгоритм розпізнавання і запобігання розвитку лікарських уражень печінки. Проаналізовано патогенез лікарських уражень печінки, для розуміння якого пояснені механізми метаболізму лікарських засобів, описані фази цього метаболізму. Виділено чотири основних механізми патологічного впливу лікарських засобів на печінку: прямий токсичний вплив на гепатоцити; токсичний вплив метаболітів лікарських засобів; імуноалергічні ураження печінки; ідіосинкразія. Особливу увагу приділено патогенезу лікарсько-індукованого холестазу. Прямі гепатотоксичні реакції розвиваються за цитолітичним (гепатоцелюлярний, паренхіматозний), холестатичним або змішаним варіантами. Клінічним варіантом лікарських уражень печінки, який найчастіше діагностують, є лікарський гепатит. Виділяють п'ять форм гепатиту, індукованого прийомом фармакологічних засобів: лікарський гепатит із ізольованим підвищенням рівня трансаміназ (протитуберкульозні препарати, метилдопа, аміодарон, статини); гострий гепатит із жовтяницею; псевдохірургічна форма гострого гепатиту: болі в животі, лихоманка, жовтяниця, збільшений жовчний міхур (цитостатики, антидепресанти, антиаритмічні препарати); тяжкі форми гострого гепатиту з печінковою недостатністю; хронічний медикаментозний гепатит. Наведені міжнародні критерії діагностики, основні дані про морфологічні зміни печінки. Пояснено ефект урсодезоксихолевої кислоти, яка справляє літолітичну, антихолестатичну, цитопротекторну, імуномодулюючу, протизапальну, антитоксичну, гіпохолестеринемічну дію, а також модулює апоптоз, спричинює диференційований вплив на регенерацію гепатоцитів.

EN Drug-induced liver injury: from pathogenesis to treatment

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: drug-induced liver injury, frequency, classification, pathogenesis, treatment, ursodeoxycholic acid

The article presents data on classification, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and differentiated treatment tactics, as well as practical algorithm for recognizing and preventing the development of drug-induced liver injury. Pathogenesis of drug-induced liver injury is analyzed, mechanisms of drug metabolism are explained, metabolism phases are described. Four main mechanisms of the pathological effect of drugs on the liver are identified: direct toxic effect on hepatocytes; toxic effect of drug metabolites; immunoallergic liver injury; idiosyncrasy. Peculiar attention is paid to the pathogenesis of drug-induced cholestasis. Direct hepatotoxic reactions develop according to the cytolytic (hepatocellular, parenchymal), cholestatic or mixed option. The most commonly diagnosed clinical variant of drug-induced liver injury is drug-induced hepatitis. Five forms of hepatitis induced by the use of pharmacological agents are distinguished: drug-induced hepatitis with an isolated increase in transaminases (anti-TB drugs, methyldopa, amiodarone, statins); acute hepatitis with jaundice; pseudo-surgical form of acute hepatitis: abdominal pain, fever, jaundice, enlarged gall bladder (cytostatics, antidepressants, antiarrhythmic drugs); severe forms of acute hepatitis with liver failure; chronic drug hepatitis. International diagnostic criteria, basic data on morphological liver changes are presented. Action of ursodeoxycholic acid is explained. It has a litholytic, anticholestatic, cytoprotective, immunomodulating, anti-inflammatory, antitoxic, hypocholesterolemic effect, modulates apoptosis, has a differentiated effect on the regeneration of hepatocytes.

Холудексан

Урсодезоксихолева кислота

1 капсула / **300 мг**

Патогенетично обґрунтований **ГЕПАТОПРОТЕКТОР** з доведеною клінічною ефективністю[1]

- Використання в лікуванні хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки препаратів УДХК як вторинної профілактики при непереносимості статинів дає можливість поліпшити показники ліпідного спектра, функцію ендотелію та знизити рівень СРП[2]

[1] Губергриц Н.Б. Гепатопротекторы: от теории к практике. 2012.
[2] Курята О.В., Гречаник М.М. Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом. // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, №3(114).

ХОЛУДЕКСАН. Склад: *діюча речовина:* урсодезоксихолева кислота; 1 капсула містить УДХК 300 мг; *допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; склад капсули: заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. **Показання.** Захворювання, що супроводжуються порушеннями функції продукування жовчі, включаючи перенасичення холестерином. Профілактика утворення та розчинення холестеринових рентгенегативних жовчних каменів у хворих з функціонуючим жовчним міхуром та каменів у загальній жовчній протоці (залишкових або рецидивуючих каменів після операції на жовчних протоках). Жовчна диспепсія. Гепатобіліарні розлади при муковісцидозі у дітей віком від 6 до 18 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, жовчних кислот або до будь-яких інших допоміжних речовин лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або жовчних проток. Непрохідність жовчних проток (закупорка загальної жовчної протоки або протоки міхура). Часті епізоди печінкових колік. Рентгеноконтрастні кальцифіковані камені жовчного міхура. Порушення скоротності жовчного міхура. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в активній фазі. Невдалий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Діти.** Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 6 до 18 років при гепатобіліарних розладах при муковісцидозі. Принципових обмежень для застосування препаратів УДХК дітям немає, але УДХК у капсулах не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 47 кг. Якщо дитина важить менше 47 кг та/або має труднощі з ковтанням, рекомендується застосовувати препарати УДХК в іншій лікарській формі, наприклад у формі суспензії. **Побічні реакції.** З боку травного тракту. При лікуванні урсодезоксихолевою кислотою повідомлялося про випадки пастоподібного випорожнення або діареї. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш. Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. *ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України 05.12.2019 №2381. РП №UA/14162/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.*

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company
Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua
www.worldmedicine.ua