

# В помощь клиницисту

## Алгоритм ведения пациентов с подозрением на лекарственные поражения печени

**Лекарственные поражения печени (ЛПП), или лекарственная болезнь печени, определяются как нарушения функций и/или морфологии органа, вызванные рецептурными, безрецептурными лекарственными средствами или диетическими добавками, и представляют собой актуальную проблему современной медицины.**

Выделяют предсказуемую дозозависимую гепатотоксичность лекарств, когда данные о ней представлены в инструкциях по медицинскому применению (например, парацетамол), и идиосинкразию, при которой развитие ЛПП в ответ на определенный препарат является результатом индивидуальной, как правило, генетически детерминированной непереносимости компонентов препарата или уязвимости структур печени. Амоксициллин/клавуланат, изониазид и НПВП лидируют в перечне лекарств, которые чаще всего становятся причиной идиосинкразических ЛПП. Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от асимптомных изменений печеночных проб до острой печеночной недостаточности.

Истинный показатель частоты ЛПП оценить невозможно даже в развитых странах из-за отсутствия единого учета врачебных назначений, специфических критериев диагностики ЛПП и затруднений с определением причинного препарата при политерапии. Недавно проведенное в Исландии масштабное популяционное исследование распространенности и исходов ЛПП (Bjornsson E.S. et al., 2013) выявило приблизительно 20 случаев ЛПП на 100 тыс. населения в год. Идиосинкразические ЛПП – это 11% случаев острой печеночной недостаточности в США (Reuben A. et al., 2010).

В таблице представлены профили гепатотоксичности препаратов, которые чаще всего вызывают те или иные формы лекарственной болезни печени. Пополняемая информация о различных лекарственных препаратах, способных вызывать поражения печени, представлена, например, на сайте LiverTox ([www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov)), который спонсируется Национальным институтом здоровья США.

Специалисты клиники Мэйо в США (Michael D. Leise et al., 2014) предлагают алгоритм диагностики ЛПП и принятия решений об отмене гепатотоксичных препаратов, представленный на рисунке.

При постепенном развитии и хроническом течении ЛПП является скорее диагнозом исключения, поскольку судить о связи симптомов и выявленных нарушений с приемом определенных лекарств можно только после исключения других возможных причин заболевания печени. Особого внимания требуют вирусные гепатиты в связи с высокой распространенностью их стертых форм и асимптомного вирусносительства. В любом случае инфекция создает патологический фон и для развития ЛПП. Острые формы ЛПП легче связать с началом лечения определенным препаратом. Пункционная биопсия не рекомендуется в качестве рутинного метода верификации ЛПП, поскольку морфологические изменения неспецифичны, одна и та же гистологическая картина (например, жировой гепатоз) может наблюдаться на фоне приема разных лекарств, а также может быть обусловлена другими причинами, например алкоголизмом.

Лечение большинства форм ЛПП сводится к отмене вызвавшего их препарата и проведению патогенетической/симптоматической терапии, соответствующей биохимическому/гистологическому варианту поражения печени и направленной на нормализацию нарушенных метаболических путей и по возможности на восстановление гистологической структуры органа.

Наиболее тяжелая форма ЛПП – лекарственно-индуцированный острый аутоиммунный гепатит, как правило, хорошо отвечает на терапию преднизолоном. Начальная доза преднизолона, которая применяется в клинике Мэйо (Michael D. Leise et al., 2014), составляет 20-40 мг/сут, по мере нормализации печеночных проб доза постепенно уменьшается, пациент переводится на пролонгированную форму препарата. Лечение обычно продолжается до 6 мес. У некоторых пациентов лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит переходит в идиопатическую

рецидивирующую форму, и тогда может потребоваться поддерживающая гормонотерапия для профилактики рецидивов.

При холестатических формах ЛПП патогенетически обосновано назначение препаратов урсодезокси-холевой кислоты, хотя убедительной доказательной базы их эффективности при данной патологии нет.

Для некоторых ЛПП, вызванных определенными препаратами, существует специфическое лечение (антидоты). При ЛПП, вызванных вальпроатами, следует назначить L-карнитин (Bohan T.P. et al., 2001). Внутривенное введение N-ацетилцистеина является основным способом терапии ЛПП, обусловленных приемом парацетамола, включая острую печеночную недостаточность с печеночной энцефалопатией. Доказано положительное влияние N-ацетилцистеина на выживаемость у данной категории больных (Lee W.M. et al., 2009).

При большинстве холестатических и смешанных ЛПП прогноз после отмены препарата благоприятный. Проявления желтухи регрессируют в течение 30-40 дней, при тяжелом холестае – до года. Худший прогноз отмечается при гепатоцеллюлярном варианте ЛПП, особенно при развитии острой печеночной недостаточности и/или аутоиммунного гепатита. Важное прогностическое значение имеет уровень билирубина крови, который хорошо отражает тяжесть дисфункции гепатоцитов и их гибель. Известный гепатолог Нуман Zimmerman еще в 1978 г. установил, что уровень билирубина выше 3 верхних границ нормы при гепатоцеллюлярном ЛПП ассоциируется с риском летального исхода в среднем 10% (от 5 до 50%). Уровень билирубина выше 2 верхних границ нормы принят Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве критерия тяжелых ЛПП, при которых необходима госпитализация в специализированную клинику с возможностями оказания помощи при острой печеночной недостаточности.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

**Таблица. Перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств и вызываемые ими типы биохимических и гистологических нарушений**

	Лекарственные средства
Тип поражения печени по изменению печеночных проб (соотношению АЛТ/ЩФ)	
Гепатоцеллюлярный тип (гепатит) АЛТ $\geq 3$ ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) $\geq 5$	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, баклофен, бупропион, ципрофлоксацин, антиретровирусные препараты, иматиниб, изониазид, кетоконазол, лизиноприл, лосартан, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты, рифампин, статины, тетрациклин, вальпроевая кислота
Холестатический тип ЩФ $\geq 2$ ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) $\leq 2$	Амоксициллин/клавуланат, анаболические стероиды, хлорпромазин, клопидогрель, эритромицин, ирбесартан, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы
Смешанный тип АЛТ $> 3$ ВГН (АЛТ/ВГН)/(ЩФ/ВГН) от 2 до 5	Амоксициллин/клавуланат, анаболические стероиды, азатиоприн, карбамазепин, клонидин, эналаприл, эритромицин, нитрофурантоин, фенитоин, сульфонамиды, тразодон, верапамил, триметоприм/сульфаметоксазол
Гистологические изменения	
Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит	Аторвастатин, гидралазин, ипилимумаб, метилдопа, миноциклин, нитрофурантоин, антагонисты фактора некроза опухоли, вемурафениб
Стеатогепатит	Амиодарон, тамоксифен, вальпроевая кислота
Стеатоз	Метотрексат, ингибиторы обратной транскриптазы, тетрациклин, вальпроевая кислота
Гранулематоз	Аллопуринол, амиодарон, карбамазепин, дилтиазем, гидралазин, пеницилламин, прокаиамид, фенитоин, сульфонамиды
Фиброз	Метотрексат
Узловая регенеративная гиперплазия	Азатиоприн, блеомицин, циклофосфамид, хлорамбуцил, доксорубин, интерлейкин-2, трастузумаб
АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы для биохимических маркеров.	

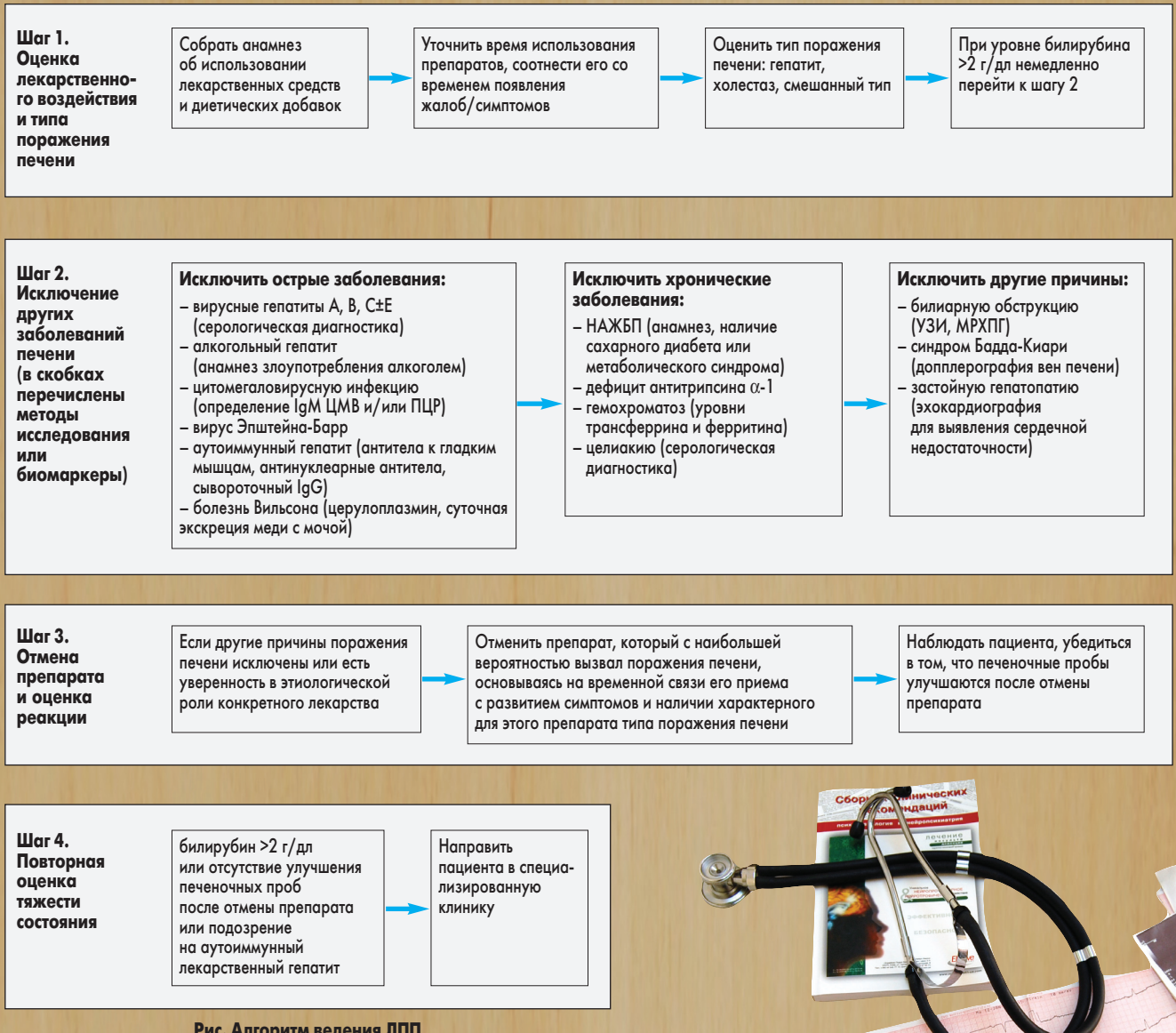


Рис. Алгоритм ведения ЛПП

