

Ятрогенные поражения печени в практике интерниста

Учитывая роль, которую играет печень в метаболизме химических веществ, можно априорно утверждать, что не существует лекарств, которые при определенных условиях не вызвали бы повреждение печени. Медикаментозные поражения печени являются одной из важнейших проблем гепатологии. Частота лекарственных гепатитов, по данным литературы, составляет от 1% до 28% всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. Причиной желтухи примерно у 2% госпитализируемых больных оказываются лекарства. В США фульминантная печеночная недостаточность в 25% случаев обусловлена лекарствами.

Несмотря на проведение многочисленных исследований, патогенез медикаментозных поражений печени недостаточно изучен. Выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

- прямое токсическое действие препарата на клетки печени;
- токсические действия метаболитов лекарственных средств;
- иммуноаллергические поражения печени.

В связи с ужесточением контроля за побочным действием лекарственных препаратов в настоящее время крайне редко встречается прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты. В качестве примера можно привести препарат галотан.

Токсическое действие метаболитов лекарственных средств можно представить в виде последовательности (рис. 1):

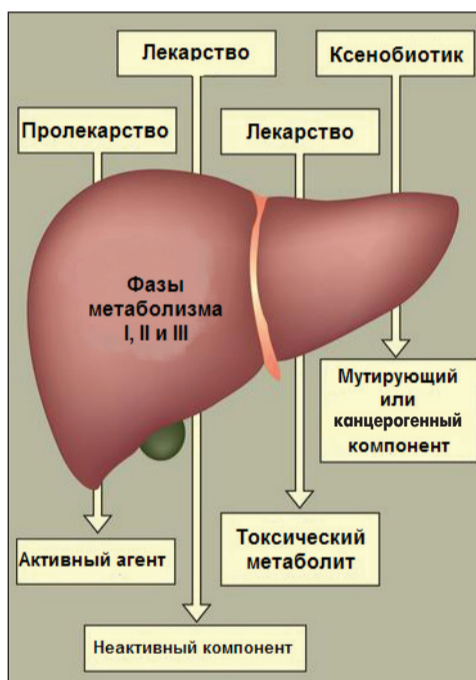


Рис. 1. Биотрансформация и фазы метаболизма лекарственных средств в печени

1. Фаза 1 – метаболизм лекарственных препаратов.

2. Фаза 2 – биотрансформация лекарственных метаболитов.

3. Экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

Фаза 1. В микросомальной фракции гепатоцитов (гладкой эндоплазматической сети) расположена основная система, метаболизирующая лекарства. К ней относятся монооксигеназы со смешанной функцией, цитохром С-редуктаза, цитохром Р450. Ко-фактором служит восстановленный никотинамидинуклеотидфосфат (НАДФ) в цитозоле. Лекарства подвергаются гидроксилированию или окислению, которые обеспечивают усиление их поляризации.

Метаболизм лекарств обеспечивает система гемопротенинов Р450, расположенная в эндоплазматической сети гепатоцитов. При этом образуются токсичные метаболиты. Идентифицировано по меньшей мере 50 изоферментов системы Р450, но нет сомнений, что их больше. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: Р450-1, Р450-11, Р450-111.

В результате индукции происходит увеличение содержания ферментов

системы цитохрома Р450, приводящее к повышению выработки токсичных метаболитов. Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается. Этанол увеличивает токсичность парацетамола, так как индуцирует синтез Р450-11-Е1. Повреждение клеток печени редко бывает обусловлено самим лекарственным препаратом. Токсичность парацетамола увеличивается и при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез Р450-11-Е1. Некроз наиболее выражен в зоне 3, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих лекарства.

Фаза 2. Механизм действия биотрансформации заключается в конъюгации метаболитов лекарственных препаратов с мелкими эндогенными молекулами. Обеспечивающие ее ферменты неспецифичны для печени, но обнаруживаются в ней в высоких концентрациях.

Продукты биотрансформации лекарств могут выделяться с желчью или мочой. Способ выделения определяется многими факторами, некоторые из них еще не изучены. Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизменном виде.

Имуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптенем для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение. При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, ковалентно связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя к некрозу гепатоцита, а также стимулирует образование антигена (гаптена) и сенсibiliзирует Т-лимфоцит, который запускает иммунную гепатотоксичность. Повторная экспозиция (назначение лекарственного препарата) приводит к усилению иммунной реакции.

В этом процессе могут участвовать ферменты системы Р450. На мембране гепатоцитов имеется несколько изоферментов Р450, индукция которых может привести к образованию специфических антител, к иммунному повреждению гепатоцита.

Идиосинкразия к диуретикам и тиениловой кислоте сопровождается появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени.

Известны шесть механизмов поражения гепатоцита. Разрушение внутриклеточного кальция вызывает изменение гомеостаза и сопровождается выработкой волокон актина на поверхности гепатоцита, приводя к повышению проницаемости мембраны с дальнейшим повреждением мембраны и лизисом. При заболеваниях, сопровождающихся синдромом холестаза, разрушение волокон актина может произойти рядом с каналцем, отвечающим за процесс выделения желчи. Потеря ворсинчатого покрытия и прерывание работы транспортных насосов, возникающие, например, при развитии резистентности к медикаментозному лечению, связаны с белком 3

(MRP3), предотвращающим выделение билирубина и других цитохромов Р-450, производящих высокоэнергетические реакции, которые могут привести к ковалентному закреплению препарата к ферменту, таким образом создавая токсичные соединения.

Они мигрируют к поверхности ячеек в пузырьках, чтобы служить целью иммуногенетического нападения по типу цитолиза для Т-клеток, стимулируя многогранный иммунный ответ, включающий активацию Т-клеток и цитокинов. Активация апоптоза приводит к запуску рецепторов фактора некроза опухоли α (TNF-α) и может вызвать каскад межклеточного повреждения, который приводит к запрограммированной смерти клетки с потерей ядерного хроматина. Определенные лекарства ингибируют митохондриальную функцию двойным эффектом – окислением, затрагивающим производство энергии блокадой синтеза НАДФ и адениннуклеотидфосфата (АДФ), приводя к уменьшению выработки аминотрансфераз и ферментов дыхательной цепи. Свободные жирные кислоты не могут быть усвоены, и нехватка аэробного дыхания приводит к накоплению молочнокислых и реактивных разновидностей кислорода. Далее присутствие реактивных разновидностей кислорода может разрушить митохондриальную ДНК. Этот образец повреждения характерен для разнообразных агентов, включая ингибиторы обратной транскриптазы нуклеозиды, которые связываются непосредственно с митохондриальной ДНК, так же как вальпроевая кислота, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота. Токсические метаболиты, выделенные в желчь, могут повредить эпителий желчного протока.

Проникновение лекарств в гепатоцит зависит от липофильности медикаментов. Жировая растворимость является важнейшим фактором при назначении медикаментов и попадании в системную циркуляцию с диффузным проникновением в энтероцит. Лекарства с незначительной липофильностью плохо абсорбируются и экскретируются с каловыми массами. А лекарства, соединяющиеся в комплексе с протеином, обычно альбумином, обладают высокой проницаемостью в различные ткани, исключая жир. Практически все лекарственные препараты, назначенные per os, попадают в печень. Степень печеночной экскреции лекарств зависит от печеночного кровотока и активности

метаболитов лекарственных энзимов. В печеночных синусоидах белки диффундируют к эндотелиальному ретикулуму, в дальнейшем к пространству Диссе, а далее в гепатоциты, связанные ферментами как полярные компоненты. Одни водорастворимые молекулы возвращаются к синусоидам, другие – в билиарные каналцы.

Лекарственные поражения печени зависят от свойств лекарственного препарата, индивидуальных особенностей больного и прочих факторов. Известно, что с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств возрастает вероятность побочных реакций. Установлено, что если больной принимает одновременно 6 или более препаратов, то вероятность возникновения побочного действия достигает 80%.

Риск токсичного воздействия медикаментов увеличивается при беременности, стрессах и питании, бедном белками. Медикаменты, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенцировать действие другого препарата. Так, у больных, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин, увеличивается риск развития гепатита. При этом гепатиты возникают в 5-8% случаев, тогда как при монотерапии изониазидом возникновение гепатитов наблюдается в 1,2% случаев, а при монотерапии рифампицином – в 0,3%. В настоящее время отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственных гепатитов, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствуют единая классификация и подходы к лечению.

Список лекарств, вызывающих лекарственные гепатиты, довольно значителен, но лекарственно индуцированные гепатиты встречаются сравнительно редко. Гепатотоксические реакции, возникающие при применении салицилатов, тетрациклинов и антиметаболитов, зависят от дозы лекарств. Поражения печени, обусловленные лекарственной идиосинкразией, могут возникать при приеме любых препаратов.

Так, галотан, изониазид и парацетамол могут вызвать массивный некроз печени; метилдопа – острый или хронический гепатит. Повреждения печени, вызванные лекарствами, обычно протекают субклинически, проявляясь бессимптомным повышением печеночных ферментов, то есть являясь «биохимической находкой» (безжелтушным вариантом течения острого лекарственного гепатита). Дальнейший прием препаратов, вызвавших безжелтушный острый лекарственный гепатит, может привести к развитию тяжелых лекарственных гепатитов, сопровождающихся желтухой.

Гепатотоксический эффект лекарственных препаратов подразделяется на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того

Дозозависимый эффект	Идиосинкразия
Антидепрессанты, седативные, транквилизаторы	Нестероидные противовоспалительные
Противозаченные	Противодиабетические
Гормональные препараты	Диуретики
Антибиотики	Тиреостатические
Туберкулостатики	Антипаразитарные
Цитостатики	

Рис. 2. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, повреждающих печень

Таблиця. Классификация лекарственных поражений печени

Тип реакции	Особенности гепатотоксического действия	Клинико-фармакологическая группа
Холестаз		
Канальцевый	Зависит от дозы, обратимый Развитие желтухи с «псевдохирургической» симптоматикой	Антибиотики Гормоны Противозвенные препараты Антиаритмики Иммунодепрессанты
Паренхиматозно-канальцевый	Обратимая желтуха средней степени тяжести	Антибиотики Уроантисептики Цитостатики Пероральные сахароснижающие препараты
Дуктулярный	Развитие желтухи с псевдохирургической симптоматикой	Антитиреоидные препараты Туберкулостатики
Сладж-синдром	Бессимптомное течение Возможен приступ желчной колики	Антибиотики цефалоспоринового ряда
Цитолиз		
Некроз зоны 3	Зависит от дозы Безжелтушная форма течения	НПВП Антибиотики Гормоны Противорвотные препараты Активаторы образования тромбопластина
Стеатогепатит	Дозозависимый, обратимый Желтуха средней тяжести	Гормоны Антибиотики Противопаразитарные средства
Острый гепатит	Мостовидные некрозы Различные нарушения пигментного обмена	Статины Противотуберкулезные препараты Нейролептики Противогрибковые препараты Транквилизаторы и антидепрессанты Нейролептики Мочегонные препараты
Аллергические реакции	Часто сопровождается гранулематозом	Антиаритмики Сульфаниламиды НПВП
Фиброз	Портальная гипертензия Цирроз	Антитиреоидные препараты Противоподагрические препараты Антихолинэстеразные препараты
Сосудистые реакции		
Пелиоз	Тромбоз	Половые гормоны Антиандрогены Антиэстрогены Антигонадотропные препараты
Неопластические реакции		
Гепатоцеллюлярная аденома	Носит доброкачественный характер	Антигонадотропные препараты Половые и анаболические гормоны

или иного препарата, дозозависимый, связанный с идиосинক্রазией, и поражения печени без нарушения пигментного обмена. На рисунке 2 представлены фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, способных вызвать желтуху. При определенных условиях применение препаратов из представленных фармакотерапевтических групп может вызывать поражение печени без желтухи.

Различают цитолитические, холестатические и смешанные (сочетающие признаки холестаза и цитолиза) формы острого медикаментозного гепатита. Длительный прием лекарств является фактором, способствующим переходу острого гепатита в хронический. Ш. Шерлок представил современную классификацию лекарственных реакций печени (табл.).

Различают пять форм медикаментозной патологии печени:

- изолированное повышение уровня аминотрансфераз;
- гепатит, протекающий с желтухой;
- псевдохирургические формы гепатита;
- тяжелые формы гепатита;
- хронический гепатит.

В большинстве случаев осложнения со стороны печени реализуются изолированным повышением уровня АТФ без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются астеническим синдромом. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз может наблюдаться при применении таких лекарственных средств, как изониазид, допегит, амиодарон. При повторном приеме перечисленных препаратов может развиваться тяжелый гепатит со смертельным исходом. Изолированное повышение активности аминотрансфераз может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени. Диапазон клинических проявлений лекарственного гепатита разнообразен – от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносного гепатита и развития цирроза. У человека лекарственные поражения могут напоминать почти все существующие заболевания печени.

Лекарственный гепатит, сопровождающийся желтухой, может протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту. Иногда развивается псевдохирургическая симптоматика (боль в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь). Острую

псевдохирургическую симптоматику могут вызвать цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты.

Диагностика медикаментозного гепатита является сложной проблемой. Уточнить диагноз и подтвердить лекарственный характер возникновения гепатита позволяют следующие критерии:

- хронология возникновения осложнений;
- регресс клинической симптоматики после отмены лечения;
- рецидив осложнения после повторного введения препарата;
- отсутствие другой возможной этиологии;
- результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Хронологический критерий очень показателен, хотя время появления осложнений после приема лекарства может составлять от нескольких часов до нескольких недель и месяцев. Хронологический фактор сложно оценить в случае полипрагмазии.

Достаточно четким диагностическим признаком является регресс клинических признаков осложнения после отмены лечения. Регресс может быть длительным (более месяца), при этом учитывается нормализация уровня аминотрансфераз. При повторном применении лекарства, ранее уже вызывавшего гепатит, рецидив осложнения рассматривается как результат действия данного лекарства.

Некоторые авторы указывают на необходимость дифференциальной диагностики между медикаментозным и вирусным гепатитами, гепатомой, первичным билиарным циррозом печени, алкогольным гепатитом. Кроме того, важно исключить поражение печени вследствие тяжелого инфекционного заболевания, шока, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий, заболеваний желчных путей.

К исследованиям, позволяющим проводить дифференциальную диагностику лекарственного гепатита с другой возможной патологией печени, относятся биохимические исследования сыворотки крови (спектра печеночных ферментов), иммуноферментный анализ (маркеры вирусных гепатитов и опухолевого процесса) и инструментальные методы исследования (УЗИ, КТ, лапароскопия с биопсией печени, ЭРХПГ).

При наличии интенсивной желтушной окраски кожи и слизистых оболочек требуется срочная госпитализация больного для выяснения причины желтухи. Необходимость постановки точного этиологического диагноза объясняется тем, что при желтухе различного происхождения требуется проведение большого количества взаимоисключающих мероприятий.

Таким образом, диагноз лекарственного гепатита устанавливается достаточно редко, так как при его диагностике возникают значительные трудности. Также недостаточно изучена статистика возникновения лекарственных гепатитов, отсутствует их единая классификация. Выявление медикаментозных поражений печени практические осуществляется на стадии развернутой клинической картины, сопровождающейся желтухой, гепатомегалией. В связи с этим для своевременной профилактики тяжелого гепатита и цирроза печени необходима разработка алгоритма дифференциальной диагностики лекарственных гепатитов. Точное знание свойств каждого лекарства и условий, при которых могут развиваться побочные эффекты, является наиболее верным путем для оптимального использования препаратов.

Статья напечатана в сокращении.

«Медицинский совет», № 3, 2009 г.



КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**

- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки

80 драже
КАРСИЛ® 35 мг
Силібінін
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

30 капсул
КАРСИЛ® ФОРТЕ 90 мг
ГЕПАТОПРОТЕКТОР
Силібінін

Для лікування і профілактики захворювань печінки

sopharma

911-9434 2770-0101 тел. 281-03-06 факс 2770-0102 м. Київ 22.01.09