



специалисты / гастроэнтеролог

Медикаментозные гепатиты

И.Н.Скрыпник

Кафедра последипломного образования врачей-терапевтов
Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава

В настоящее время известно более 1000 лекарственных средств (ЛС), обладающих гепатотоксическим действием. Лекарственное воздействие на печень можно разделить на 2 принципиальные группы:

- ЛС, обладающие непосредственным токсическим действием на клетки печени. Реакции, вызываемые препаратами этой группы, определяются дозой, а также путем выделения лекарства из организма. В целом их негативный эффект предсказуем;
- ЛС, вызывающие идиосинкразии и повреждение печени у лиц, обладающих индивидуальной непереносимостью данного препарата. Идиосинкразия – это индивидуальная непереносимость лекарственного препарата. Развитие подобных реакций зачастую невозможно заранее предсказать.

Патогенез

Механизм действия лекарств на печень неодинаковый. Одни медикаменты имеют прямое гепатотоксическое действие, другие – не прямое.

Прямое или не прямое токсическое действие

Внутренние гепатотоксины (фосфор, парацетамол, хлороформ, CCl_4) оказывают прямое повреждающее действие на печень посредством образования ковалентных связей с клеточными молекулами (H_2O_2 , OH^-), что приводит к цитолиту и инактивации ферментных систем.

Идиосинкразическая стимуляция гипериммунных реакций (фенитоин, изониазид, галотан, вальпроат натрия).

Идиосинкразические реакции не зависят от дозы и не воспроиз-



Острый лекарственный гепатит

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее яркое из лекарственных поражений печени, в части случаев несущее опасность фульминантной печеночной недостаточности. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, и риск развития этого нарушения не является предсказуемым и дозозависимым; однако риск повышается при длительном и многократном введении препарата.

Острый лекарственный гепатит описан при назначении *противотуберкулезных агентов (в особенности изониазида), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, производные гидролазина, эналаприл, верапамил), противогрибковых препаратов (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина, пемолина, клозепамы, препаратов никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин).*

При морфологическом исследовании печени возможно выявление некрозов и воспалительной инфильтрации разной степени выраженности.

Клинические проявления разворачиваются через 5–8 дней от начала приема "виновного" лекарства и носят характер, типичный для острого гепатита любой этиологии. Выделяется преджелтушный период, в который на первый план выходят диспепсические расстройства, отсутствие аппетита, адинамия. С развитием желтушного периода происходит потемнение мочи, осветление кала, выявляется увеличение печени и высокая активность сывороточных трансаминаз. После отмены предполагаемого "виновного" агента достаточно скоро наблюдается существенное улучшение состояния, возможны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности.

водятся у животных. Клинические проявления в виде сыпи, лихорадки и эозинофилии однотипны у всех больных.

Острые медикаментозные повреждения печени могут протекать в виде как чистых гепатитоподобных форм, так и холестатического варианта заболевания.

Классификация лекарственных поражений печени

Современная классификация включает следующие основные варианты:

- 1) некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
- 2) некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
- 3) митохондриальные цитопатии;
- 4) лекарственно-индуцированный фиброз печени;

- 5) поражение сосудов печени;
- 6) острый лекарственный гепатит;
- 7) хронический лекарственный гепатит;
- 8) поражение по типу реакции гиперчувствительности;
- 9) лекарственный канальцевый холестаз;
- 10) паренхиматозно-канальцевый холестаз;
- 11) внутрипротоковый холестаз;
- 12) лекарственно-индуцированный билиарный сладж;
- 13) лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит;
- 14) лекарственно-индуцированные опухоли печени.

В зависимости от степени повышения активности АлАТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) выделяют три типа медикаментозных поражений печени (табл. 1).

Таблица 1. Типы медикаментозных поражений печени

Тип	АлАТ	ЩФ	Соотношение АлАТ:ЩФ
1. Гепатоцеллюлярный	≥ 2	Норма	≥ 5
2. Холестатический	Норма	≥ 2	≤ 2
3. Смешанный	≥ 2	≥ 2	2–5



Клиническая картина

Характерны адинамия, тупая боль в правом подреберье, как правило, нерезко выраженная; гепатомегалия (не более 2–3 см) наблюдается у 2/3 больных; желтуха, диспепсические расстройства, обесцвеченный кал.

Отмечается повышение активности аминотрансфераз (не более чем в 2,5 раза) у 90% больных, наиболее чувствительным индикатором цитолиза гепатоцитов является АЛТ; гипергаммаглобулинемия, повышение тимоловой пробы (индикаторов иммуновоспалительного синдрома) регистрируется у 1/5 больных; увеличение активности ЩФ; уробилин в моче.

Морфологические изменения в печени не отличаются от таковых при вирусном гепатите: центральные некрозы, при прогрессировании появляются выраженные некрозы, воспалительная реакция, тенденция к развитию макронодулярного цирроза печени.

Гепатитоподобные заболевания печени после применения бицилина и пеницилина – проявление гиперергической реакции замедленного типа.

Следует выделять факторы, которые влияют на чувствительность к лекарственным препаратам (табл. 2).

Холестатический тип лекарственного поражения печени вызывают некоторые антигипертензивные и антибактериальные препараты (табл. 3 и 4).

Цитолитический тип лекарственного поражения печени вызывают достаточно широко назначаемые лекарственные препараты – парацетамол и изониазид и др. (табл. 5).

Диагностика

Диагностика медикаментозного поражения печени базируется на анамнестических данных – прием гепатотоксичных препаратов или идиосинкразия медикаментов в прошлом.

Сложность диагностического алгоритма заключается в возникновении гепатита или холестаза через 5–90 дней после первого приема лекарственного препарата. Следует понимать, что гепатотоксическим эффектом может обладать любое лекарство.

Лечение

1. Срочная отмена препарата, который вызвал поражение печени.

В случае гепатоцеллюлярного типа лекарственного гепатита отмена

Клиническая диагностика



Распознавание лекарственной гепатопатии

В распознавании лекарственной гепатопатии, пожалуй, решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания.

Необходимо расспросить пациента не только о тех лекарствах, которые назначил ему врач, но и о тех, которые он принимал самостоятельно. Описаны случаи фульминантного гепатита у пациентов, принимавших травяные сборы из китайских трав для похудения.

Важно также уточнить дозу и продолжительность приема, а также определить, привел ли к развитию гепатопатии длительный прием препарата или отмечалось быстрое развитие симптоматики при назначении повторных курсов. Необходимо оценить временную связь появления признаков гепатопатии с первым и последующими приемами лекарственного препарата, а также динамику симптомов после его отмены.

В процессе уточнения диагноза необходимо исключить другие возможные причины повреждения печени.

Почему так сложно достоверно поставить диагноз лекарственной гепатопатии? Весьма затрудняют распознавание такие факторы, как наличие фонового хронического заболевания печени, отсутствие четких анамнестических данных о приеме лекарственных средств, нередко – невозможность собрать анамнез из-за тяжести состояния больного.

Данные биопсии печени, бесспорно, во многих случаях позволяют провести различие между лекарственным поражением и другими заболеваниями, но, к сожалению, морфологические признаки не всегда являются достаточно специфичными. Биопсия печени показана в тех случаях, когда отмена лекарства не приводит к видимому улучшению и этиология заболевания остается неясной.

Режим дозирования лекарственного препарата



ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (эссенциальные фосфолипиды EPL®)

Назначают внутривенно (медленно) 250–500 мг (1–2 ампулы), в тяжелых случаях – 0,5–1 г/сут (2–4 ампулы). Содержимое двух ампул можно вводить одновременно. Применять только прозрачный раствор. Не смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Внутрь назначают по 2 капсулы 2–3 раза в сутки во время еды. Курс лечения составляет не менее 3 мес и при необходимости может быть продолжен или повторен.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуется как можно быстрее дополнить парентеральное введение пероральным приемом препарата. В таких случаях начальная доза для приема внутрь – 2 капсулы 3 раза в сутки, поддерживающая – 1 капсула 3 раза в сутки.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

препарата приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2 нед. При холестатическом или смешанном типе поражения печени процесс восстановления функции органа несколько торпиднее – положительная динамика отмечается через 4 нед.

Если же биохимические сдвиги существуют более длительное время, необходимо вести диагностический поиск сопутствующих заболеваний печени.

2. Введение антидота. При отравлении парацетамолом в дозе более 7,5 г вводят N-ацетилцистеин в дозе 140 мг/кг внутрь, а затем через каждые 4 ч в дозе 70 мг/кг 17 раз.

3. Назначают глюкокортико-стероиды с целью улучшения об-

мена в печеночных клетках при выраженном синдроме цитолиза.

4. В условиях отделения интенсивной терапии целесообразно проведение дезинтоксикационной терапии, гемосорбции, парентерального титания.

5. При цитолитическом типе лекарственного гепатита препаратами выбора являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – ампулированные формы по 5–10 мл внутривенно струйно 5–10 дней с приемом внутрь в виде капсул по 1,8 г/сут не менее 3 мес).

Установление факта дестабилизации мембран гепатоцитов, а также роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе цитолитического типа лекарствен-



специалисты / гастроэнтеролог

Таблица 2. Факторы, влияющие на чувствительность к медикаментам

Фактор	Характеристика влияния
Возраст	Молодые лица более чувствительны к ацетилсалициловой и вальпроевой кислотам, лица пожилого возраста – к изониазиду, галотану и парацетамолу
Пол	У женщин медикаментозное поражение печени развивается чаще вследствие меньшей массы тела и склонности к аутоиммунному гепатиту (при приеме алкоголя, метилдопы, нитрофурантоина)
Способ введения	Гепатотоксичность тетрациклина проявляется при парентеральном введении
Взаимодействие лекарств	Вальпроевая кислота усиливает холестаза, вызванный приемом хлорпромазина. Рифампицин потенцирует гепатотоксичность изониазида. Регулярное употребление алкоголя усиливает гепатотоксичность парацетамола и изониазида

Таблица 3. Холестатический тип гепатита (P. Mc Nally, 1999)

Антагонисты кальция (верапамил, нифедипин)	Гепатит через 2–3 нед после начала лечения (вероятны холестатический, гепатоцеллюлярный или смешанный типы) Нифедипин – псевдоалкогольный стеатоз печени и появление гиалиновых телец Мэллори
Каптоприл	Желтухе предшествуют аллергические реакции
Эналаприл	Отдельные случаи гепатита и холестаза

Таблица 4. Антимикробные препараты, вызывающие холестатический тип поражения печени (P. Mc Nally, 1999)

Показатель	Тип поражения
Эритромицина • эстолат • сукцинат	Холестатический гепатит. Реакция гиперчувствительности развивается в течение нескольких дней (до 2 нед) после начала лечения
Хлорамфеникол	Редкие случаи холестаза и желтухи
Пенициллин	Возможна клиническая картина холестаза и гепатита. Причина – гиперчувствительные реакции
Амоксициллин, клавулановая кислота	Холестатический гепатит – во время лечения или в течение нескольких недель после назначения препарата (преимущественно за счет клавулановой кислоты)
Нитрофурантоин	Признаки реакции гиперчувствительности. Холестатический и гепатоцеллюлярный типы поражения (чаще у женщин старше 40 лет с HLA-B8 антигенами)

ных поражений печени обуславливает необходимость введения в организм экзогенных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые способны восстанавливать структуру и функции клеточных мембран, модулировать энзимный ответ.

Основные действующие вещества оригинального фосфолипидного препарата эссенциале Н и эссенциале форте Н – ЭФЛ (субстанция ЭФЛ). Главный компонент ЭФЛ – фосфатидилхолин, в молекуле которого одна из трех гидроксильных групп глицерина связана с фосфорной кислотой и посредством эфирной связи соединена с холином.

Существует 7 фракций фосфатидилхолина с различным содержанием жирных кислот, из которых преобладающее качественное и ко-

личественное значение (52%) имеет фракция фосфатидилхолина – 1,2-дифосфатидилхолин (DLPC), характеризующаяся высоким содержанием линолевой, линоленовой и олеиновой ПНЖК. При этом в организме здорового человека ПНЖК типа DLPC составляют всего 1,3%.

Фосфатидилхолин занимает 50–70% липидного компонента мембран цитоплазматической сети гепатоцитов. Поэтому терапия ЭФЛ называется мембранной терапией, при которой присущие организму фосфолипиды замещаются DLPC.

За счет радикалов жирных кислот проявляется гидрофобность молекул фосфолипидов, а благодаря отрицательному заряду холина – гидрофильность. Полярными группами молекулы фосфолипидов ориентированы наружу, а липофильными – внутрь бимерного слоя фо-

сфолипидов. Пространственная конфигурация ПНЖК обуславливает оптимальную для трансмембранного обмена веществ упаковочную плотность фосфолипидной структуры и определяет терапевтическое преимущество ЭФЛ перед другими фосфолипидами.

Спектр активности ЭФЛ: восстановление целостности мембран гепатоцитов, воссоздание структуры мембран, нормализация метаболического потенциала, активация мембранных фосфолипидзависимых ферментов, повышение детоксикационного экскреторного потенциала, антифибротические эффекты, метаболизм липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени. Открыты новые свойства ЭФЛ: подавление трансформации жирдепонизирующих клеток печени (клеток Ито) в фибробласты; повышение активности коллагеназы; зна-

чительное уменьшение образования *in vivo* F₂-изопроста-нов (маркеры ПОЛ).

На экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного введением крысам четыреххлористого углерода в арахисовом масле, Ch.Lieber (1997 г.) показал, что применение ЭФЛ через 8 нед позволяет достоверно уменьшить фиброз и содержание коллагена в печени на 25–32%, а также активность синдрома цитолиза.

Положительные результаты в клинической практике получены при применении ЭФЛ в комплексной дезинтоксикационной терапии больных токсическими поражениями печени, вызванными галогеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противоэпилептическими препаратами.

На 30 различных моделях токсического гепатита в эксперименте (парацетамол, тетрациклин, индометацин) показан благоприятный эффект ЭФЛ, заключающийся в нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшении и исчезновении некроза гепатоцитов, усилении регенерации клеток печени и снижении интенсивности образования соединительной ткани.

Препараты Эссенциале Н, Эссенциале форте Н содержат соответственно 250 и 300 мг ЭФЛ без комплекса витаминов, что позволяет нивелировать риск развития гипервитаминоза, аллергических реакций и рекомендовать назначение адекватных терапевтических доз длительный период.

Нами доказана высокая эффективность комбинированной терапии данных препаратов при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита у онкогематологических больных, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза. На фоне приема оригинального препарата ЭФЛ отмечены снижение процессов ПОЛ, активация белково-синтетической и детоксической функции печени.

Таким образом, назначение ЭФЛ больным с цитолитическим типом медикаментозного гепатита позволяет физиологически восстановить детоксикационную функцию печени, состоящую на 80% из мембранных структур.

6. При холестатическом варианте медикаментозного гепатита показано назначение адеметионина, являющегося физиологическим субстратом многих биологических реакций и **урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) по 13–15 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема.

Показана эффективность адеметионина в дозе 400 мг/сут в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с целью профилактики лекарственного гепатита, индуцированного циклоспорином у больных псориазом, что заключалось в отсутствии повышения ферментов цитолиза при 3-месячной терапии цитостатиком.

Применение УДХК у больных с медикаментозными поражениями печени способствует улучшению функциональных показателей печени, а также гистологической картины печеночной паренхимы, особенно при наличии явлений холестаза.

Механизм действия УДХК обусловлен ее способностью замещать токсичные эндогенные на нетоксичные гидрофильные желчные кислоты. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот в желчи: УДХК становится основным компонентом, тогда как содержание хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, холевой кислот одновременно снижается.

УДХК способствует частичному торможению всасывания желчных кислот в кишечнике, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их



Таблица 5. Препараты, вызывающие цитолитический тип лекарственного гепатита

Парацетамол	Гепатотоксичен в дозе более 7,5 г (риск увеличивается в пожилом возрасте, при злоупотреблении алкоголем)
Хлорзоксазон	Миорелаксант центрального действия (начало – через 1 нед, а может и через несколько лет от начала приема) АлАТ, АсАТ ↑ в 35–50 раз, гипербилирубинемия
Наркотики (кокаин)	↑ АлАТ, АсАТ в 100–150 раз ДВС-синдром Механизм – повреждение III зоны (вследствие ишемии)
Анестетики (галотан, энфлуран, изофлуран)	АлАТ и АсАТ ↑ в 10–20 раз ЩФ ↑ в 2 раза Повреждающий агент галотана – метаболит трифтороацетил гамед
Изониазид	Гепатит через 4–6 мес (в скрытой форме) АлАТ, АсАТ ↑ в 20% случаев Риск гепатита ↑ с возрастом и при одновременном приеме рифампицина
Метилдопа (альдомет)	Гепатит через 6–12 нед АлАТ и АсАТ ↑ в 5–10 раз Чаще у женщин (имитирует аутоиммунный гепатит)
Ловастатин	АлАТ и АсАТ ↑ в 2–5 раз
Хинидин	Цитолит с развитием местных некрозов
Гидралазин	Гепатоцеллюлярный и гранулематозный типы поражения
Кетоконазол	АлАТ и АсАТ – особенно у женщин Раннее определение уровня ферментов

пула. УДХК значительно снижает уровень циркулирующих медиаторов воспаления и цитокинов, уменьшает синтез холестерина в печени, активизирует синтез желевой и дезоксихолевой кислот в гепатоците.

Нами показана эффективность УДХК у онкогематологических больных с холестатическим типом

медикаментозного гепатита, развившегося в результате программного лечения, заключающаяся в значительном уменьшении явления кожного зуда, снижении активности ЩФ и ГТП, повышении детоксической функции печени, оцениваемой по активности аргиназы.

Целесообразность назначения УДХК в дозе 1000 мг убедительно

показана при остром лекарственном гепатите, вызванном приемом 6-меркаптопурина у больного острым миелобластным лейкозом.

Трансплантацию печени производят в случаях тяжелой острой гепатотоксичности, что позволяет выжить 80% больных при своевременном ее проведении.