

А.Н. Давидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е.Н. Скепьян

Кафедра клинической фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.N. Davidovich

GENERAL CHARACTERISTICS OF DRUG-INDUCED LIVER WHEN TAKING ANTIBACTERIAL AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Tutor: PhD, associate professor E.N. Skepyan

Department of Clinical Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Систематизирована информация о лекарственных поражениях печени: механизмах их возникновения, диагностики, лечения и профилактики. Рассмотрена гепатотоксичность следующих групп препаратов: противотуберкулезных, антибактериальных и НПВС.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность.

Resume. Information on medicinal liver lesions is systematized: the mechanisms of their occurrence, diagnosis, treatment and prevention. The hepatotoxicity of the following groups of drugs was considered: anti-tuberculosis, antibacterial and NSAIDs.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity.

Актуальность: лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов. Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет 5—11,9%.

Проблема ЛПП сопряжена с трудностью в установлении причинно-следственных связей между поражениями печени и приёмом лекарственных препаратов (ЛП), а также со сложностью диагностирования данных патологий [1, 2].

Цель: изучить механизмы развития лекарственных поражений печени на примере отдельных групп препаратов, принципы диагностики, лечения и профилактики ЛПП.

Задачи:

1. Изучить данные научных статей о механизмах развития ЛПП, о маркерах патологии печени;

2. Изучить типы ЛПП, возникающие при применении противотуберкулезных, антибактериальных ЛП и НПВС.

3. Изучить основные принципы диагностики, лечения и профилактики ЛПП.

Материалы и методы. В качестве материала для научной работы были взяты научные статьи с медицинских журналов и сборников. Были использованы методы сравнительного анализа, обобщения, дедукции.

Результаты и их обсуждение. В данной работе приведен обзор отдельных антибактериальных препаратов (включая противотуберкулезные), нестероидных противовоспалительных средств, как препараты, которые наиболее часто вызывают

ЛПП. Помимо вышеперечисленных к гепатотоксическим средствам также относятся: химиопрепараты, противоэпилептические, некоторые группы препаратов, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, иммунодепрессанты, БАДы, фитопрепараты и т.д. [3].

В клинической практике широко используется классификация ЛПП, в которой за основу берутся биохимические показатели сыворотки крови: аланиновая аминотрансфераза (АлАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и билирубин. В результате оценки данных критериев выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное.

Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности АлАТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (ВГН) или соотношением АлАТ/ЩФ >5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени в сравнении с холестатической. Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ более 2 ВГН, или соотношение АлАТ/ЩФ <2 . Смешанному типу ЛПП свойственно повышение активности АлАТ >2 ВГН и соотношение АлАТ/ЩФ >2 , но <5 [4].

В настоящее время исследователи выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

- 1) прямое токсическое действие препарата на клетки печени (редко из-за ужесточения контроля за побочными действиями ЛП);
- 2) токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- 3) иммуноаллергические поражения печени (ЛП или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение).

Нормальный гепатоцит может быть поврежден следующими способами:

1. В результате нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция разрушаются фибриллы актина на поверхности гепатоцита. Это приводит к «растяжению» мембраны клетки, а в дальнейшем к ее разрушению и лизису.

2. При холестатических заболеваниях разрушение ворсинок актина может происходить рядом с каналцем специфичной части клетки, ответственной за желчную экскрецию. Нарушение передачи в ворсинках актина мультирезистентного белка (MRP3) предотвращает экскрецию в билирубин органических соединений лекарственного препарата.

3. Многие гепатоцеллюлярные реакции активизируют гемсодержащий цитохром Р-450, производя при этом высокоэнергетические реакции, которые могут привести к ковалентной связи лекарственного средства с ферментом, таким образом создавая неактивные продукты метаболизма.

4. Эти неактивные продукты метаболизма, находясь в лизосомах, мигрируют к поверхности клетки и могут быть причинами многогранного иммунного ответа, включающего цитолитические Т-лимфоциты и цитокины.

5. Активация фактора некроза опухоли α (ФНО- α) является триггерным фактором для запуска каскад межклеточных каспаз, который заканчивается программированным апоптозом клеток с потерей ядерного хроматина.

6. Определенные препараты ингибируют функцию митохондрий гепатоцита двойным эффектом, снижая продукцию аденозинтрифосфата (АТФ) и ферментов

дыхательной цепи. Свободные жирные кислоты не метаболизируются из-за нехватки аэробного дыхания в накоплении лактата и реактивных продуктов окисления. Их накопление приводит к повреждению митохондриальной ДНК [1].

Гепатотоксичность противотуберкулезных ЛП.

На токсичность противотуберкулезных ЛП (ПТП), помимо самого действия препарата и его метаболитов, оказывает влияние длительное применение ПТП - до 12 и более месяцев, назначение сразу нескольких лекарственных препаратов, что приводит к потенцированию их гепатотоксичности и созданию трудностей для выявления лекарственного средства, ставшего причиной поражения печени.

В основном у всех рассмотренных препаратов тип поражения ЛПП – гепатоцеллюлярный.

Изониазид оказывает повреждающее действие из-за токсических метаболитов, которые ковалентно связываются с биомакромолекулами, стимулируя ПОЛ, снижения уровня антиоксидантов (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.) в тканях печени.

Рифампицин метаболизируется с образованием токсического активного метаболита 25-О-деацилрифампицин, который является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р450, ускоряя метаболизм лекарственных средств, и соответственно снижает активность целого ряда ЛП, например, глюкокортикостероидов, отдельных противовирусных препаратов (зидовудин, невирапина), хлорамфеникола, противогрибковых препаратов (итраконазол, тербинафин и др.), антималярийных препаратов (мефлохин и др.) и т.д.

А так как рифампицин часто принимается в комбинации с изониазидом и/или пипразинамидом, то за счет активации цитохрома Р450 и ускоренного образования и накопления гепатотоксичных метаболитов в крови, существенно повышается частота и тяжесть нарушений функции печени [5].

Гепатотоксичность антибактериальных ЛП.

В целом пенициллины являясь в большинстве своем гидрофильными препаратами не представляют особой опасности в плане развития гепатотоксичности, однако отдельные представители подвергаются метаболизму в печени. Например: Пенициллины: карбенициллин, оксациллин, ампициллин – могут вызывать гепатоцеллюлярный тип ЛПП, флуклоксациллин, клоксациллин, диклоксациллин – холестатический, амоксициллин/клавулановая кислота - гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный тип ЛПП (гепатотоксичность в первую очередь связана с клавулановой кислотой).

Цефалоспорины (ЦП): 1-е и 2-е поколение – редко вызывают холестатический ЛПП, ЦП 3-го поколения (цефтриаксон) – могут вызывать билиарный сладж, холецистит.

Фторхинолоны могут вызывать гепатоцеллюлярный и холестатический тип ЛПП.

Сульфаниламиды - холестатический или смешанный.

Тетрациклины - холестатический (микровезикулярный стеатоз).

Маролиды (чаще эритромицин) – смешанный [6].

Гепатотоксичность НПВС. На практике часто вызывают гепатотоксическое действие, а при одновременном приеме с другими ЛП, подвергающимися

метаболизму в печени, риск развития ЛПП увеличивается в 9 раз.

Диклофенак оказывает гепатотоксическое действие через свой метаболит – диклофенак ацил-глюкуронида, который накапливается, повреждает клетки, в том числе вызывает аутоиммунные заболевания.

Ибупрофен, напроксен, нимесулид, оксикамы и коксибы способствуют проявлению ЛПП из-за своих метаболитов, которые обладают гепатотоксичным действием [2].

Диагностика ЛПП.

- тщательный сбор анамнеза — выявление принимаемых (или принимавшихся в предшествующие 3 месяца) лекарств, их дозировок и длительности приема;
- изучение временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом препарата
- оценка связи динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой соответствующего лекарства;
- в отдельных случаях — оценка клинических и лабораторных параметров после повторного приема препарата;
- в случаях трудного дифференциального диагноза — гистологическое исследование печеночного биоптата.

Принципы лечения.

Наиболее эффективное лечение – отмена препарата, вызвавшего развитие ЛПП, однако при этом следует учитывать соотношение «польза-вред».

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «этиологического» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. При холестатическом и смешанном варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения терапии [6,7].

Среди препаратов гепатопротективного действия, способствующих улучшению биохимических показателей, наибольшая доказательная база имеется для адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты, однако их эффективность продемонстрирована в основном при ЛПП, обусловленных противоопухолевыми средствами.

Выделяют 7 эффектов действия S-аденозил-L-метионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий [1].

Профилактика включает в себя следующие мероприятия: тщательно собранный анамнез пациента, сопутствующие заболевания в том числе и состояние печени, лекарственные средства, принимаемые пациентом в настоящий момент, и самое важно – постоянный мониторинг за основными биохимическими показателями (АЛТ, ЩФ, билирубин) [2,7].

Выводы: для предотвращения гепатотоксического действия ЛП, своевременного диагностирования возникших неблагоприятных эффектов ЛП и предотвращения развития тяжелых состояний у пациентов необходимы: тщательный сбор анамнеза, мониторинг биохимических показателей, знание клинической фармакокинетики, фармакодинамики, инструкции к ЛП, оценка риска возможных взаимодействий с другими одновременно назначаемыми ЛП, а также оценка

имеющихся факторов риска со стороны пациента.

1. На основе содержания в крови АлАТ, ЩФ и билирубина выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное.

2. Выделены механизмы разрушения гепатоцитов: нарушение ионного гомеостаза, блокирование экскреции желчи, окислительные реакции, аутоиммунный механизм, апоптоз, вызванный каскадом каспаз, нарушение процессов, происходящих в митохондриях.

3. Противотуберкулезные ЛП, вызывают гепатоцеллюлярный тип ЛПП. Антибактериальные чаще всего гепатоцеллюлярный и холестатический. Токсическое действие НПВС связано с метаболитами.

4. Для лечения ЛПП используют отмену этиологического препарата. Показатели восстанавливаются через несколько недель-месяцев. Адеметионин и урсодезоксихолевая кислота являются наиболее эффективными гепатопротекторами.

Литература

1. Казюлин, А.Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике / А.Н. Казюлин, Е.В. Переяслова // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 37-44.

2. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение/ Ю.Г. Сандлер [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47. – С. 579-594.

3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109(7):950–66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.]

4. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol 2008; 14:6774-85.

5. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов / А.И. Долгушина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 8. – С. 116–124.

6. Буеверов, А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике/ А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – №3. – С. 8-16.]

7. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей)/ В.Т.Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 1. – С. 101–131.