

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Ф.Х.Умаров

Бухарский Государственный Медицинский Институт

Резюме: В статье представлены литературные данные по проблеме лекарственных поражений печени. Описан случай хронического лекарственного гепатита.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, действие препарата на гепатоциты, лекарственная гепатопатия, лекарственный гепатит.

Лекарственные поражения печени являются одной из актуальных проблем современной медицины. По данным Комитета по безопасности медикаментов, в Великобритании и Франции они составляют около 1015% всех побочных реакций организма на прием фармакологических препаратов. В США каждый четвертый случай фульминантной печеночной недостаточности обусловлен лекарствами. Медикаментозные гепатопатии являются причиной остро развившейся желтухи в 2,5-3% случаев в США и 3-4% в Европе [1,3,4,6,7]. У больных старше 40 лет этот показатель может достигать 40% [5]. В недавно завершеном отечественном исследовании при анализе данных 2300 больных с различными нарушениями функции печени острые лекарственные гепатиты диагностированы у 62 (2,7%) [4]. Приведенные показатели не в полном объеме отражают состояние проблемы. Существуют ряд субъективных и объективных факторов, обуславливающих трудности сбора данных по частоте лекарственных поражений печени. К ним относят [2]: их частое латентное течение, полипрагмазию, самолечение БАДами и «народными средствами», скрытность больного, недостаточно тщательно собранный анамнез, неадекватную трактовку клинических и инструментальных данных, желание скрыть медицинскими работниками побочные эффекты во избежание профессиональной, гражданской или уголовной ответственности.

Известны три основных механизма токсического воздействия медикаментов на печень: прямое действие препарата на гепатоциты, прямое действие метаболитов лекарственных препаратов на гепатоциты и иммуноаллергическое действие. Первое из-за ужесточения требований системы фармаконадзора в настоящее время встречается редко. Ведущими механизмами являются прямое влияние образовавшихся в процессе биотрансформации токсических метаболитов на клетки печени и образование метаболитов, являющихся гаптенами для белков клеток печени и вызывающих их иммунное повреждение.

Реакция печени на лекарство зависит от факторов, связанных как со свойствами самого препарата (его физико-химической характеристики, лекарственной формы, дозы, путей введения, количества одновременно принимаемых препаратов), так и особенностей больного (наследственной предрасположенности, индивидуальной чувствительности, исходного состояния печени, пола, возраста, сопутствующей патологии, наличия беременности, приема алкоголя, экологических особенностей) [3].

Потенциальной способностью вызывать поражения печени обладают практически все лекарственные средства. Их гепатотоксические эффекты подразделяют на дозозависимые (проявляющиеся при приеме большего количества препарата) и дозозависимые (обусловленные идиосинক্রазией). Первые характерны для: антидепрессантов, транквилизаторов, седативных, гормональных препаратов, цитостатиков, антибиотиков и др.

Вторые — для НПВП, диуретиков, антидиабетических, тиреостатических, антипаразитарных препаратов и др.

Современная классификация лекарственных гепатопатий была предложена Ш. Шерлок, Дж. Дули (2000). Ее основу составляют патоморфологические изменения в печени: некроз гепатоцитов I и III зон ацинуса, митохондриальная цитопатия, стеатогепатит, острый и хронический гепатиты, фиброз, аллергические реакции, холестаза (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, дуктулярный), сосудистые реакции (веноокклюзионная болезнь, расширение синусоидов и пелиоз, обструкция печеночной и воротной вен), билиарные реакции (скле-розирующий холангит, сгущение и застой желчи в желчном пузыре), неопластические реакции (фокальная нодулярная гиперплазия, аденома гепатоцеллюлярная карцинома). Выделяют их следующие клинические формы [3]: изолированное повышение уровня трансаминаз, острые и хронические медикаментозные гепатиты, фульминантные формы гепатита, цирроз печени. В ряде случаев может развиваться псевдохирургическая симптоматика (билиарная колика, механическая желтуха, острый холецистит, лихорадка).

Диагностика лекарственного поражения печени весьма затруднительна. От врача требуется не только тщательно собрать анамнез, физикально и с использованием современных лабораторных и инструментальных методов тщательно обследовать больного, но также хорошо знать проявления всех известных нозологических форм, сопровождающихся поражением печени. Чаще всего применяют следующие диагностические критерии [8]:

- хронологическая (причинно-следственная) связь появления симптомов поражения печени с приемом лекарственного препарата (от нескольких часов до нескольких месяцев);

- регресс клинической и лабораторной симптоматики после его отмены;
- рецидив проявлений патологии после повторного (как правило, случайного) введения препарата;
- тщательная оценка результатов лабораторного и инструментального обследования больного;
- отсутствие другой возможной причины.

Установление диагноза лекарственного поражения печени требует прекращения приема лекарства, его вызвавшего, и максимально полной отмены всех назначенных больному препаратов. При этом могут быть оставлены только жизненно необходимые. На сегодняшний день отсутствуют данные исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, которые бы позволили разработать алгоритмы лечения отдельных форм лекарственных гепатопатий. Однако, опираясь на результаты экспериментальных работ и отдельные клинических наблюдений, можно выделить определенные группы препаратов, ограничивающие степень поражения печени [3-7].

Для улучшения обменных процессов в печени, стабилизации мембран гепатоцитов и разрешения холестаза применяют:

- 8-аденозилметионин в дозе 400-800 мг в сутки в первые 10-14 дней в/м или в/в, затем переходят на прием препарата внутрь по 1-2 табл. 2 раза в день;
- препараты урсадеоксизолевой кислоты (УДХК) в дозе 14 мг/кг/сутки.

Средняя продолжительность курса лечения до нормализации клинико-лабораторных показателей составляет 2 месяца.

При наличии клинических проявлений печеночной энцефалопатии используют L-орнитин-L-аспартат. При внутривенном введении доза составляет 20-40 г в сутки (40г на 500 мл физиологического раствора). Продолжительность парентерального введения 1 -2 недели. Средняя доза при приеме препарата внутрь 9-18 г/сут. (до 3-6 месяцев).

При лекарственном поражении печени, протекающем по типу стеатогепатита, положительный эффект может быть достигнут при назначении препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), способствующих нормализации проницаемости и целостности мембран гепатоцитов. ЭФЛ назначают в дозе 50 мг каждые 6 часов в/в. Определенный лечебный потенциал имеют ряд антиоксидантных препаратов (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота). Имеются отдельные работы, демонстрирующие положительные результаты при назначении средств растительного происхождения с мембраностабилизирующими свойствами и способностью регулировать состав и реологические свойства желчи (расторопши, артишока, солянки холмовой, володушки золотистой).

Возможно превентивное использование адеметионина, препаратов УДХК и ЭФЛ при необходимости назначения лекарств с высокой частотой гепатопатий.

Клиническое исследование иллюстрирует хроническую форму лекарственного гепатита, клинически манифестировавшего после использования парацетамола при лечении ОРВИ. Сочетание заместительной гормональной терапии эстрагенами, вызывающей обратимый канальцевый холестаза, приема парацетамола, ведущего к дозозависимому некрозу III зоны ацинуса, на фоне лечения и АПФ, бета-блокаторами и травяными сборами, также способными повреждать гепатоциты, обусловили развитие гепатопатии с цитолитическим и холестатическим синдромами. Определенный вклад в усиление проявлений последнего внесла антибактериальная терапия цефалоспоридами, интенсифицировавшая формирование билиарного сладжа. Известно, что полипрагмазия повышает частоту лекарственного поражения печени. Так, по данным В.Г. Радченко и соавторов (2005), при одновременном приеме 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 — 10% и т.д. Помимо индивидуальной чувствительности и полипрагмазии, другими предрасполагающими факторами гепатопатии в приведенном примере явились: женский пол и эпизодический прием алкоголя (ретроспективно установленный при расспросе больной в период повторной госпитализации). Исключение других возможных причин желтухи и гепатомегалии, осложненных синдромами печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии, их исчезновение при полной отмене препаратов позволили установить лекарственное происхождение поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2002. — 416с.
2. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — №
3. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. — 2006. — № 6. — С.50-55.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. — 2006. — № 12. — С.63-67.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб.: Диалект — М.: БИНОМ, 2005. — 864 с.

6. Шерлок Ш., Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД,

7. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // CONSILIUM MEDICUM. — 2006. — Т. 8, № 7. — С.5-9.

8. BiorM. Hepatotoxicity of drugs 9-th update of bibliographic database of hepatic involvements and related drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1996. — Vol. 20, № 10. — F744-779.

9. Юлдашова Ш. Т., Юлдашова Г. Т., Рахманова Н. Ж. Новейшие аспекты и бремя вирусного гепатита А. Предпосылки к вакцинам о профилактике в Республике Узбекистан //Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней. – 2019. – С. 90.

10. Юлдашева, Ш. (2021). Основные Тенденции Интегративно-Креативных Возможностей студентов в Высшем Медицинском учебном Заведении и их Влияние на их Деятельность. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 2(3), 369-377.

11. Ergashevich N. F., Kholmurodovich U. F., Toyirovna Y. S. The effect of various hepatoprotectors on pathological syndromes in chronic liver diseases and determination of the specific gravity of drug groups //Middle European Scientific Bulletin. – 2020. – Т. 6. – С. 31-34.

12. Умаров Ф. Х., Нурбаев Ф. Э. Сравнительный ABS\VEN анализ лекарственных средств, используемых для лечение хронических гепатитов и цирроза печени в период 2006-2016 гг //Медицина и спорт. – 2019. – №. 2. – С. 46-49.

5. Умаров Ф. Х., Нурбаев Ф. Э. Фармако-экономический анализ расходов гапатопротекторов на лечение хронического гепатита в условиях стационара (ретроспективное исследование) //Медицина и спорт. – 2019. – №. 2. – С. 49-52.

13. Yuldashova Sh. T. Prerequisites for the Development of Creative Thinking // Middle european scientific bulletin // Volume 8, January 2021.-С. 287-289

14. Kholmurodovich U. F. Liver Fibrosis-Modern Methods of Diagnostics and Drug Correction //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 158-167.

15. Kholmurodovich U. F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs //European journal of modern medicine and practice. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 6-16.

16. Umarov, F. K. . (2022). The Effect of Pharmacological Agents on the Liver. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 1(10), 4–16. Retrieved from <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/308>

17/ Kholmurodovich U. F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs //European journal of modern medicine and practice. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 6-16.

18. Kholmurodovich U. F. Liver Pathology In Rheumatoid Arthritis //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2022. – T. 3. – №. 1. – C. 11-15.