**Лекарственные поражения печени**

Т.Е. Полунина, д-р мед. наук, руководитель гепатологического центра "Гута-клиник"

Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно априорно утверждать, что не существует лекарственных средств [ПС), которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения печени. Непрерывно возрастающий поток сведений о гепатотоксическом их действии свидетельствует о том, что медикаментозные поражения печени - одна из важнейших проблем гепатологии. Автор статьи на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы, а также результатах многолетних собственных исследований освещает эту тему.

Практикующему врачу непросто отличить симптомы собственного заболевания от побочных эффектов лечения. По данным литературы, частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% от всех побочных действий, связанных с лекарственной терапией. Примерно у 2% пациентов, госпитализируемых по поводу желтухи, причиной ее оказываются ЛС. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность, также обусловлена ЛС.

Выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

прямое токсическое действие ЛС на клетки печени;

токсическое действие метаболитов ЛС;

иммуноаллергические поражения печени.

Прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты в настоящее время встречается редко вследствие ужесточения контроля за побочным действием ЛС. В качестве такого примера можно привести препарат галотан.

Токсическое действие метаболитов ЛС можно представить следующей последовательностью:

1. Метаболизм ЛС.

2. Биотрансформация лекарственных метаболитов.

3. Экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

Иммуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптеном для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение.

Лекарственные поражения печени зависят от свойств ЛС, особенности пациента и прочих факторов (рис. 1). Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Установлено, что если пациент принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%.

Беременность, стресс, бедное белками питание увеличивают риск токсичности медикаментов. ЛС, которые являются энзиматическими индукторами, могут потенциировать действие другого препарата. Так, риск развития гепатита увеличивается у пациентов, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин. При этом гепатиты возникают в 5-8% случаев, тогда как при монотерапии изониазидом возникновение гепатитов наблюдается в 1,2% случаев, при монотерапии рифампицином - 0,3%.

Примеры взаимодействия ЛС, обусловленного индукцией ферментов печени, представлены на рис. 2.

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственных гепатитов, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствуют единая классификация и подходы к лечению.

Список ЛС, которые вызывают гепатиты, довольно обширный. Лекарства, провоцирующие 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 воздействии любых ЛС Так, например, галотан, изониазид и парацетомол могут вызвать массивный некроз печени; метилдопа - острый или хронический гепатит.

Повреждения печени, связанные с ЛС, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеночных ферментов, т. е. протекают субклинически, являясь"биохимической находкой" (безжелтушный вариант течения острого медикаментозного гепатита (ОМГ)). Дальнейший прием ЛС, вызвавших безжелтушный ОМГ, может привести к развитию тяжелых лекарственных гепатитов, сопровождающихся желтухой.

Гепатотоксический эффект ЛС подразделяется на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того или иного препарата, дозонезависимый, связанный с идиосинкразией, и поражения печени без нарушения пигментного обмена. На рис. 3 представлены фармакотерапевтические группы ЛС, которые способны вызывать желтухи. Идиосинкразия - повышенная чувствительность к определенным веществам или воздействиям.

Применение препаратов из представленных фармакотерапевтических групп при определенных условиях может вызывать поражения печени без желтухи!

ОМГ подразделяются на цитолитические, холестатические и смешанные формы, сочетающие признаки холестаза и цитолиза.

Фактором, способствующим переходу гепатита в хронический, является длительный прием ЛС.

Современную классификацию лекарственных реакций печени представляет Ш. Шерлок (таблица).

Также известны пять форм медикаментозной патологии печени:

1. Изолированное повышение уровня аминотрансфераз.

2. Гепатит, протекающий с желтухой.

3. Псевдохирургические формы гепатита.

4. Тяжелые формы гепатита.

5. Хронический гепатит.

В большинстве случаев осложнения со стороны печени реализуются изолированным повышением уровня аминотрансфераз, без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются астеническим синдромом. Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз может наблюдаться при использовании таких ЛС, как изониазид, Допегит, Амиодорон. При повторном приеме перечисленных препаратов могут развиться тяжелые гепатиты со смертельным исходом! Поэтому на изолированное повышение активности аминотрасфераз необходимо обращать внимание, т. к. оно может свидетельствовать о развитии лекарственной патологии печени. Диапазон клинических проявлений лекарственных гепатитов разнообразен - от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. У человека лекарственные поражения могут напоминать почти все существующие заболевания печени!

Лекарственные гепатиты, сопровождающиеся желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту. В ряде случаев может развиваться псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь). К лекарствам, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты.

Диагностика медикаментозных гепатитов представляет собой сложную проблему. Предлагается несколько критериев, позволяющих уточнить диагноз и подтвердить ее лекарственный характер:

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 ЛС крайне разнообразно - от нескольких дней (иногда нескольких часов) до нескольких недель и месяцев. В случае полипрагмазии хронологический фактор очень трудно оценить.

Регресс клинических признаков осложнения после отмены лечения - довольно четкий диагностический признак. Регресс может быть длительным (более месяца), при этом учитывается нормализация уровня аминотрансфераз. При повторном применении ЛС, ранее уже вызвавшего гепатит, рецидив осложнения рассматривается как результат действия данного лекарства.

В ряде работ указывается на необходимость дифференциальной диагностики медикаментозных гепатитов и вирусных гепатитов, гепатомы, первичного билиарного цирроза печени, алкогольного гепатита. 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 (спектр печеночных ферментов), иммуноферментный анализ (маркеры вирусных гепатитов и опухолевого процесса) и инструментальные методы исследования (УЗИ, лапароскопия с биопсией печени и др.).

Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации пациента для выяснения причины желтухи. Необходимость точного этиологического диагноза объясняется большим диапазоном взаимоисключающих мероприятий при желтухах различного происхождения.

В этой связи и фармацевтические работники могут внести свой неоценимый вклад в выявление ЛС, зарегистрированных в России, обладающих гепатотоксическим эффектом.

**Список литературы**

Журнал «Новая аптека» № 8, 2005 год.